

Contribution à l'étude
des
Ictères Hémolytiques

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1934

par

MORALI ANDRÉ

Interne des Hôpitaux

NÉ LE 14 FÉVRIER 1909 A ALGER

JURY

MM. RAYNAUD, *Professeur de Clinique des maladies des
pays chauds, des maladies syphilitiques et cuta-
nées.*

Président

PORTES, *Professeur de Physique médicale.*

LOMBARD, *Professeur de Clinique chirurgicale infan-
tile et d'orthopédie.*

Juges

BENHAMOU, *Agrégé (Médecine).*

Contribution à l'étude
des
Ictères Hémolytiques

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 1934

par

MORALI ANDRÉ

Interne des Hôpitaux

NÉ LE 14 FÉVRIER 1909 A ALGER

JURY

MM. RAYNAUD, *Professeur de Clinique des maladies des
pays chauds, des maladies syphilitiques et cuta-
nées.*

Président

PORTES, *Professeur de Physique médicale.*.....

LOMBARD, *Professeur de Clinique chirurgicale infan-
tile et d'orthopédie.*

Juges

BENHAMOU, *Agrégé (Médecine).*

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN. MM. LEBLANC (☞. ☞. I. ☞)
DOYEN HONORAIRE. HERAIL (☞. I. ☞)
ASSESEUR. GILLOT (I. ☞)

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique.
Clinique médicale et hygiène infantile.
Clinique des maladies des pays chauds, des
maladies syphilitiques et cutanées
Clinique chirurgicale.
Clinique obstétricale et puériculture du pre-
mier âge.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.
Clinique médicale
Histologie et Embryologie.
Anatomie pathologique.
Chimie biologique et médicale.
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie.
Médecine légale
Anatomie.
Microbiologie et cryptogamie.
Physique médicale
Anatomie médico-chirurgicale et médecine
opératoire
Parasitologie et zoologie médicale
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie
Botanique et matière médicale.
Pathologie générale et clinique psychiatrique.
Thérapeutique.

N...
GILLOT (I. ☞)

RAYNAUD (☞. ☞. I. ☞)
COSTANTINI (☞.

LAFFONT (☞. ☞. I. ☞)
LOMBARD (☞. ☞. I. ☞)
AUBRY (☞. ☞. I. ☞)
WEBER (☞. ☞. I. ☞)
POUJOL (I. ☞)
MAILLARD (☞. I. ☞)
N...
TOURNADE (O. ☞. ☞. I. ☞)
MUSSO (I. ☞)
GIRAUD (O. ☞. ☞. I. ☞)
LEBLANC (☞. ☞. I. ☞)
PINOY (☞. I. ☞)
PORTES (☞. ☞. I. ☞)

CABANES (☞. ☞. I. ☞)
SENEVET (☞. I. ☞)
WUNSCHENDORFF (I. ☞)
FOURMENT (A. ☞. O. O. ☞)
POROT (I. ☞)
LEBON (☞. ☞. A. ☞)

PROFESSEUR SANS CHAIRE

COURRIER (☞. ☞) Agrégé. Histologie.

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (☞. I. ☞) HERAIL (☞. I. ☞)

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-fem-
mes. MM. FUSTER (☞. ☞. I. ☞)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie. ABOLKER (☞. ☞.)

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Anatomie
Chimie médicale.
Obstétrique
Histoire naturelle pharmaceutique
Anatomie pathologique.

DUBOUCHER (I. ☞)
FERRARI (I. ☞)
MOGGI (☞. I. ☞)
BENHAMOU ☞.
LACROIX
N...
RIBET (☞. A. ☞)
N...
HOUEL (☞. ☞. A. ☞)
N...
MONTPELLIER (I. ☞)

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie BATTEZ.



NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux
propres à leurs auteurs.
opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

*Le souvenir de leur affection et
de leurs bienfaits ne disparaîtra ja-
mais en moi.*

Je dédie cette thèse

A MA FEMME

Hommage de mon infinie tendresse.

A MON FILS

A MES PARENTS

En témoignage de ma grande affection et de mon profond respect.

A MON ONCLE, MONSIEUR E. DANINOS

C'est à ses conseils que je dois d'avoir entrepris des études médicales. Ses bontés pour moi ne se comptent plus. Qu'il veuille bien accepter ce témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma filiale affection.

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Professeur Agrégé à la Faculté

*Depuis que vous avez bien voulu
de moi comme élève, vous avez été
pour moi le meilleur des maîtres et
le plus sûr des guides.*

*Chaque jour, à la Faculté comme
à l'Hôpital, vous m'avez instruit
par vos leçons et votre exemple.*

*Veuillez trouver ici l'hommage de
ma vive et sincère admiration et de
ma reconnaissante affection.*

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. RAYNAUD

Professeur à la Faculté

C'est dans son service si accueillant que j'ai reçu les premières leçons de médecine.

En acceptant la présidence de mon Jury de thèse, il ajoute à la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée au cours de mes études.

Qu'il veuille bien accepter cette expression de ma profonde gratitude.

A MES JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR PORTES

Professeur à la Faculté

J'ai suivi avec profit son enseignement si brillant et si complet. Il a bien voulu me marquer une confiance qui m'honore et m'a toujours accueilli avec la plus grande cordialité.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon respectueux et reconnaissant attachement.

MONSIEUR LE DOCTEUR LOMBARD

Professeur à la Faculté

Je lui dois de précieuses leçons.

La bienveillance et la patience avec lesquelles il mit, au début de mes études, son grand savoir à ma portée a fait naître en moi un bien grand sentiment de reconnaissance.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. HERMANN

Professeur de Physiologie à la Faculté de Lyon

Pendant toute la durée de mes études, vous m'avez prodigué les conseils, les encouragements, les exemples.

A votre souvenir est lié un sentiment de bien respectueuse affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage 1928-1929

MESSIEURS LES PROFESSEURS COSTANTINI, GILLOT

Externat 1929-1930-1931

MESSIEURS LES DOCTEURS

CH. ABOULKER

L. REYNAUD

In Memoriam.

C. VERGOZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RAYNAUD

Internat 1932-1933

MESSIEURS LES PROFESSEURS CABANES, GILLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BENHAMOU

MONSIEUR LE DOCTEUR DERRIEU

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES

DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A TOUS CEUX QUI M'ONT TEMOIGNE
DE LA SYMPATHIE ET DE L'INTERET

Médecine

MESSIEURS LES DOCTEURS

R. AZOULAY

A. LEVY-VALENSI

Médecin des Hôpitaux

Chirurgie

MONSIEUR LE DOCTEUR CH. ABOULKER

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGOZ

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR F. LAGROT

*Je garde le plus reconnaissant
souvenir de ses conférences d'in-
ternat.*

Obstétrique

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LAFFONT

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHEBAT

Chef de Clinique obstétricale

Dermatologie

MONSIEUR LE DOCTEUR L. COLONIEU

A MON AMI LE DOCTEUR MARTIAL ZERMATI

*En témoignage de ma fraternelle
affection.*

A MES AMIS

Introduction

La teneur physiologique du sang en éléments rouges est maintenue constante par le continuel exercice des deux fonctions antagonistes, mais interdépendantes, de génération et de destruction globulaires. Ainsi, l'hémolyse quand elle est physiologique ne porte que sur les hématies usées. Que le nombre des érythrocytes détruits augmente, et l'hémolyse, devenue pathologique, s'extériorise par un syndrome hématologique connu sous le nom d'Ictère Hémolytique.

De ce syndrome, la jaunisse est le « dernier terme ». Elle ne fait que traduire l'excessive libération pigmentaire, conséquence de la destruction exagérée de globules rouges.

Or, le qualificatif d'hémolytique, appliqué à l'Ictère, laisse entendre que la jaunisse est la cause du processus d'hyperhémolyse, alors qu'elle n'en est que l'effet. L'expression d' « Etats hémolytiques avec ictère » proposée par WIDAL et ses collaborateurs ne paraît peut-être pas assez montrer la subordination de l'Ictère à hémolyse — subordination que le terme d'Ictère par hémolyse soulignerait plus heureusement.

Les Ictères par hémolyse se distinguent facile-

ment des ictères par lésions du tractus biliaire parce qu'ils sont liés à l'exaltation de la fonction érythrolytique.

On comprend qu'une telle Pathogénie imprime à la Clinique et au Traitement une allure toute particulière.

La spoliation globulaire par hémolyse est caractérisée et par son substratum anatomique, et par ses conséquences hématologiques. Le substratum anatomique de toute érythrolyse est le Système réticulo-endothélial dont la rate est l'élément le plus volumineux et le plus actif. L'hyperhémolyse paraît donc un phénomène surtout splénique. Elle s'objective par des manifestations faciles à prévoir :

- La splénomégalie ;
- La fragilité globulaire ;
- L'anémie entraînant la pâleur ;
- La libération pigmentaire entraînant la jaunisse.

Mais l'exagération de la fonction hémolytique n'est pas seule à caractériser les Ictères par hémolyse. L'organisme cherche à compenser la déperdition globulaire par un essai de réparation sanguine. Cette manifestation réactionnelle, constante dans l'Ictère par hémolyse, y prend un caractère particulier : c'est l'apparition en nombre exagéré dans le sang circulant de formes jeunes d'éléments rouges : d'hématies réticulo-filamenteuses.

Et l'individualité de l'Ictère par hémolyse est autant faite du caractère spécial de la spoliation globulaire que de l'allure particulière de la réaction plastique.

On sait depuis MINKOWSKI, depuis CHAUFFARD, que le système réticulo-endothélial peut être héréditairement doué de propriétés hyperhémolytiques. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ nous ont appris qu'il peut acquérir ces dernières sous l'influence de divers facteurs pathologiques comme les intoxications, les lésions du tube digestif, les septicémies, la syphilis, les parasitoses et surtout le paludisme.

Or, en Afrique du Nord, ces dernières affections sont particulièrement fréquentes. En pathologie algérienne, l'intérêt de l'Ictère par Hémolyse est donc incontestable. C'est à notre Maître le Professeur Agrégé BENHAMOU que nous devons d'avoir pu étudier ce chapitre de l'hématologie. C'est sous son inspiration et sous sa direction qu'a été entreprise cette contribution à l'étude des Ictères hémolytiques. Au cours de ces recherches, le contraste nous apparut saisissant entre la fréquence des maladies éventuellement génératrices d'Ictère hémolytique et la notion classique de la rareté relative de cette affection. Force était donc d'admettre que la hiérarchie classique des méthodes de recherches ne permettait peut-être pas de déceler autant d'Ictères par hémolyse qu'il en existait en réalité.

L'appréciation critique des divers éléments du diagnostic du syndrome semble donc appeler une révision. En effet, les auteurs qui se sont occupés jusqu'ici d'Ictère hémolytique se sont surtout appliqués à obtenir le témoignage de la résistance globulaire qu'ils tenaient pour le moyen le plus sûr d'extérioriser la fragilité des hématies. Nous verrons que ce dernier est d'application et d'interpré-

tation difficiles. Au contraire, l'appréciation du degré de libération pigmentaire consécutif à l'hémolyse par la mesure de la Bilirubinémie indirecte, la mise en évidence d'une réaction plastique spéciale à l'Ictère hémolytique sont des critères sûrs et faciles à obtenir.

« Qu'on ait donc recours, comme on doit toujours
 « le faire dans une observation rigoureusement
 « prise, à la mesure de la résistance globulaire sur
 « le sang total et sur les hématies déplasmatisées,
 « ou seulement à la mesure de la bilirubinémie
 « indirecte et à la mesure du chiffre des hématies
 « granulo-filamenteuses ; il n'y a point de diagnos-
 « tic plus facile à faire que celui d'Ictère hémoly-
 « tique. » (BENHAMOU).

Divisions

1. Au cours de cette étude, nous nous référerons souvent aux travaux des nombreux auteurs qui ont traité de la question. Nous citerons des noms, des dates. Il importe donc de connaître les différents moments de l'étude des Ictères par hémolyse, ainsi que les noms de ceux qui en ont fait l'objet de leurs travaux.

C'est assez dire la nécessité d'un *Historique* que nous nous sommes efforcés de faire aussi complet que concis.

2. Qu'ils soient acquis, qu'ils soient crytogénétiques, qu'ils soient constitutionnels, les Ictères par hémolyse offrent tous au point de vue clinique et hématologique, un certain nombre de caractères communs qui leur viennent d'une Pathogénie univoque : la destruction globulaire, destruction qui s'objective en effet par des Syndromes Clinique et Hématologique particuliers dont la réunion constitue le Syndrome hémolytique.

La connaissance des différents éléments de ce dernier, nécessaire pour affirmer le diagnostic d'Ictère par hémolyse, est donc un préliminaire obligé à l'étude des Ictères acquis et congénitaux.

Notre Deuxième Chapitre aura donc pour titre : *Le Syndrome Hémolytique : Ses éléments. Leur valeur.*

3. *L'Etude des Ictères Acquis et Congénitaux*, objet du Troisième Chapitre, se présente donc comme une application des données précédentes. Elle nous montrera comment les différents signes cliniques et hématologiques déjà étudiés varient d'une forme à l'autre.

4. Une attitude thérapeutique n'est justifiée que par ce qu'on connaît des lésions et de leur mécanisme. Les lésions dans l'Ictère par hémolyse ont été maintes fois décrites. Nous nous efforcerons de faire un exposé aussi complet que possible des *Altérations Anatomiques* vues par les différents auteurs, en essayant de montrer ce qui, en chacune d'elles peut nous éclairer sur leur mode de production.

5. C'est à dessein que nous nous limiterons à un *Essai de Pathogénie*, car nous pensons que l'état actuel de l'étude des fonctions hémolytiques physiologiques ne permet pas de hasarder sur le mécanisme de l'hémolyse pathologique autre chose que des suppositions, basées sur des observations cliniques ou des constatations post-opératoires, qui ne peuvent en aucun cas, établir ce que des faits expérimentaux n'ont pu démontrer.

Cependant, notre ignorance en fait de Pathogénie porte peut-être plus sur le *primum movens*, que sur le siège de l'hémolyse. Dans les deux chapitres d'Anatomie pathologique et de Pathogénie, nous espérons montrer que, dans la plupart des cas, la rate peut être considérée, sinon comme l'agent exclusif de l'hémolyse pathologique, du moins com-

me le plus actif des agents de destruction globulaire.

6. *L'Etude thérapeutique*, objet du Septième Chapitre bénéficie de ces notions. Et il semble qu'à l'heure actuelle, le meilleur moyen de mettre pratiquement un terme, ou du moins d'imposer une rémission assez prolongée au processus d'hyperhémolyse, c'est d'enlever la rate.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Les premiers travaux cliniques ont été précédés de nombreuses recherches d'ordre expérimental dont l'histoire se confond avec celle de l'étude de l'hémolyse. AFANASSIEV, MINKOWSKI, NAUNYN, STADELMANN, VAST avaient chez l'animal, par injections de substances hémolysantes, réussi à provoquer des jaunisses.

En 1900, MINKOWSKI attira l'attention sur l'origine sanguine de certains ictères. Il publia, en effet alors une observation d'un cas familial et congénital de jaunisse avec splénomégalie et surcharge pigmentaire de la pulpe splénique, du foie et de l'écorce rénale. Dans les années qui suivent, les observations se multiplient et celles de BETTMANN, de PICK, et surtout de VON KRANNHALS ont confirmé la réalité de cette entité clinique et ont contribué à mettre en évidence le facteur constitutionnel.

Citons également les travaux de BENJAMIN et SLUKA, de SCHLAUGENHAUFER, de RITTER VON STEJSKAL, UMBER (1904), CLAUS (1906), KALBERLAH.

Mais c'est à CHAUFFARD que revient le mérite d'avoir en 1907 établi la nature exacte de cette atteinte sanguine, en montrant l'anormale fragilité des hématies des malades en présence de solutions hypotoniques de chlorure de sodium à des taux décroissants. L'existence d'une surcharge pigmentaire splénique en même temps que d'une globulolyse amenèrent MINKOWSKI et CHAUFFARD à attribuer à la rate le rôle destructeur d'hématies et à penser que la splénectomie pouvait en pareils cas être indiquée.

En 1908, peu après la découverte de CHAUFFARD, WIDAL, ABRAMI et BRULÉ décrivaient des Ictères hémolytiques cliniquement semblables à l'Ictère congénital et familial, mais qu'ils appelaient acquis parce qu'ils survenaient à l'âge adulte et chez des individus jusque là apparemment bien portants.

A leur étude, ces auteurs appliquaient le procédé des « hématies déplasmatisées » de BRULÉ, c'est-à-dire la recherche de la résistance d'hématies lavées au sérum, donc privées de tout contact avec le plasma sanguin du malade. La fragilité globulaire, peu appréciable sur le sang total, devenait alors évidente. Dès 1909, CHAUFFARD et N. FIESSINGER avaient montré, dans le sang des malades atteints d'Ictère hémolytique l'augmentation du nombre des hématies réticulo-filamenteuses, c'est-à-dire de formes jeunes d'érythrocytes, prématurément échappées des organes hématopoiétiques. Et ce fait fut par eux justement compris comme le témoignage d'une réparation sanguine.

Dès ce moment, de très bonnes revues générales

de la question furent données dans les thèses aujourd'hui classiques de BRULÉ, de CHALIER.

Le premier essai d'application thérapeutique fut un essai involontaire. SPENCER WELLS fit, en 1897, sa quatrième splénectomie sur une dame Fordal. Croyant débarrasser celle-ci d'une tumeur fibreuse de la rate, il la guérit d'un Ictère hémolytique congénital dont, DAWSON OF PENN l'a reconnu dans la suite, elle présentait tous les signes. Cette malade, au dire de ce dernier auteur, est encore vivante et alerte.

La splénectomie, qui, avec cette fois le but avoué de traiter la cause de l'Ictère, fut pratiquée sur les conseils de VAQUEZ et GIROUX, connut un insuccès d'origine opératoire. MICHELI, en 1911, un obtenant par la splénectomie la disparition de l'Ictère confirma les vues de MINKOWSKI et CHAUFFARD sur la réalité du siège splénique de l'hémolyse.

D'autres auteurs s'appuyant sur la persistance, quelquefois constatée, de la fragilité globulaire, même après splénectomie, se demandèrent si la cause initiale de l'affection ne devait pas être recherchée au niveau des hématies elles-mêmes. Le défenseur le plus marquant de cette théorie fut GÄNNSLÉN qui, en 1927, décrivit les signes somatiques d'une diathèse constitutionnelle que l'on retrouvait chez la majorité des malades atteints d'Ictère hémolytique congénital. A ces tares somatiques, NOEGELI ajouta deux tares globulaires essentielles : la petitesse et la sphéricité. Ces stigmates constitutionnels et familiaux furent par ces auteurs

reconnus susceptibles d'une transmission héréditaire. En réalité, le mérite de GÄNNSLEN, de NOEGELI fut d'avoir, en voulant établir la primitivité de l'atteinte des hématies, mis en lumière les facteurs constitutionnels, familiaux et héréditaires sur lesquels on a encore récemment insisté (arbres généalogiques d'EPPINGER, MEULENGRACHT, HATTESSEN).

Inséparable de l'étude de l'hémolyse pathologique était la question de la destinée du pigment sanguin libéré par la lyse globulaire. Les recherches de WHIPPLE et HOPPER, en 1913, de MANN et ses collaborateurs en 1921, de RICH et RIENHOFF, montrèrent l'origine réticulo-endothéliale et plus particulièrement splénique de la Bilirubine.

En 1915, VAN DEN BERGH et SNAPPER, étudiant la teneur en Bilirubine des sangs afférents et efférents des divers organes prouvèrent que le sang sortant de la rate était plus riche en bilirubine que le sang y affluant. A VAN DEN BERGH revient le mérite d'avoir mis au point un procédé simple de mesure de la Bilirubinémie basé sur la diazo réaction d'ERLICH. Cet auteur insista sur la distinction à faire entre la bilirubinémie directe obtenue par simple adjonction d'eau et de réactif diazoïque au sérum, et la bilirubinémie indirecte obtenue par addition d'alcool et de réactif diazoïque au sérum. Il caractérisa l'augmentation de la première comme l'expression d'un reflux dans le sang d'un pigment déjà retouché par le foie. Il rattacha la seconde à l'irruption dans la circulation d'une quantité exagérée de pigment sanguin consécutive à l'hyperhémolyse.

Enfin, tout récemment, le diagnostic de l'ictère

Hémolytique a bénéficié de la description de deux nouvelles techniques. Devant l'importance que prennent dans le diagnostic et le pronostic des maladies du sang, les processus de réparation sanguine, on s'est demandé s'il n'y aurait pas avantage, pour surprendre le fonctionnement des organes hématopoiétiques, à en pratiquer des biopsies par ponction du sternum ou du tibia. En 1927, ces biopsies de moelle osseuse ont été proposées et appliquées par ESCUDERO et VARELA. Et, de fait, elles ont donné sur les réactions plastiques dans l'ictère hémolytique, des résultats intéressants.

Mais il est un moyen plus simple, moins traumatisant, plus facilement acceptable en nos pays, d'objectiver ces manifestations médullaires réactionnelles et en particulier de mettre en évidence l'augmentation du nombre des réticulocytes. BENHAMOU, en 1931, a montré qu'il suffit d'injecter dans les muscles, de l'adrénaline pour que, à la suite d'une contraction de la moëlle osseuse, les éléments immaturés du sang soient chassés dans le torrent circulatoire. Cette technique de réticulocytose adrenergique a donné des résultats superposables à ceux des ponctions d'os longs.

CHAPITRE II

Le syndrome hémolytique Ses éléments. Leur valeur

Nous espérons montrer dans ce chapitre que, lorsqu'on a des raisons de penser à un Ictère hémolytique, il est possible, par un certain nombre de recherches, d'arriver à transformer cette supposition en certitude. Ainsi, le diagnostic d'Ictère hémolytique se fait en deux étapes successives :

Première étape : au lit du malade : recherche des signes cliniques de probabilité qui constituent le SYNDROME CLINIQUE.

Deuxième étape : au laboratoire : recherche des signes hématologiques de certitude représentés par le SYNDROME HÉMATOLOGIQUE de l'Ictère par hémolyse.

Le Syndrome Clinique

Il est commun à tous les Ictères hémolytiques acquis et congénitaux. Nous l'étudierons ici à

grands traits, nous réservant à l'étude clinique, d'en exposer les diverses modalités.

Un malade consulte pour pâleur, jaunisse, asthénie. Ces signes ont débuté depuis plus ou moins longtemps. Quelquefois, ils se sont installés dans les premières années de la vie, quelquefois, leur apparition est récente.

L'ensemble symptomatique, une fois constitué, a évolué par crises entre lesquelles s'observait une rémission plus ou moins nette des symptômes. A l'examen, on constate un ictère de teinte variable, jamais vert ni bronzé, sans signes d'intoxication biliaire. Cet ictère est acholurique mais urobilinurique. Il ne s'accompagne pas de décoloration des matières.

Le foie peut être gros et il y a souvent des crises douloureuses de l'hypochondre droit qui sont des crises de colique hépatique par migration d'un calcul pigmentaire.

La rate est grosse, lisse, ferme. Elle est le siège de douleurs spontanées survenant par crises. L'anémie complète ce tableau. Elle s'extériorise par ses signes habituels : le malade est pâle, asthénisé, oppressé. Il y a des œdèmes des membres inférieurs, des souffles extracardiaques.

La constatation de ces signes doit orienter vers le diagnostic d'ictère hémolytique, et pratiquement, l'existence d'un ictère acholurique avec splénomégalie et anémie doit susciter un certain nombre de recherches sanguines dont l'ensemble constitue le Syndrome hématologique de l'ictère par hémolyse.

Le Syndrome Hématologique

On sait les phases du processus d'hyperhémolyse : Les hématies sont fragilisées. La destruction d'un bon nombre d'entre elles provoque une anémie contre laquelle l'organisme tente de réagir par un essai bien caractérisé de réparation sanguine. De plus, l'hémoglobine libérée par l'hémolyse se transforme en bilirubine qui apparaît en quantité augmentée dans le plasma sanguin. Les procédés qui permettent de mettre en évidence chacune de ces phases sont autant de méthodes de diagnostic.

Nous envisagerons donc successivement :

- La Fragilité : sa mesure par la méthode de la résistance globulaire.
- L'Anémie et la réaction plastique.
- La Libération pigmentaire et ses stigmates sanguin et urinaires.

Notre but dans ce chapitre de diagnostic, c'est de donner de ces différents éléments une analyse aussi complète que possible. Ainsi pensons-nous motiver le jugement que nous porterons finalement sur leur valeur respective. Aussi, pour chacun des procédés de diagnostic, étudierons-nous :

- L'Histoire.
- Les Bases biologiques.
- La Technique actuelle.
- La Valeur de la méthode.

I. — LA FRAGILITE. SA MESURE PAR LA METHODE DE LA RESISTANCE GLOBULAIRE.

HISTORIQUE. — CHAUFFARD eut le premier, en 1907, l'idée d'éprouver la résistance à l'hémolyse des hématies mises en présence de solutions salines à des taux décroissants. Il mit ainsi en évidence pour la première fois la fragilité globulaire dans un Ictère hémolytique congénital. WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ reprenant en 1908 l'étude de la résistance globulaire montrèrent que des hématies isolées du plasma avaient une fragilité plus grande que les hématies du sang total. Cette élimination du pouvoir protecteur du plasma leur permit de déceler davantage d'ictères hémolytiques et, en particulier, de décrire des ictères hémolytiques acquis.

BASES BIOLOGIQUES. — L'hémolyse est une diffusion de l'hémoglobine dans le liquide ambiant, succédant soit à la digestion du stroma, soit à l'éclatement du globule plongé dans une solution trop hypotonique. C'est ce dernier mécanisme de l'éclatement d'un globule par imbibition excessive d'une solution hypotonique, par « osmo-nocivité » selon l'expression de BRÛLÉ, qui est interrogé dans la méthode de mesure de la résistance globulaire aux solutions salines.

Toutes les solutions salines peuvent servir à l'appréciation de la résistance. Il est facile de rechercher celle-ci avec des solutions de chlorure de sodium. Le plasma a, en effet, la même concentra-

tion moléculaire qu'une solution de NaCl à 0,93 %.
(Identité des points de congélation : 0,53.)

Nous ne saurions mieux faire que de reproduire la technique que Notre Maître donne dans son livre sur l'« Exploration fonctionnelle de la rate » :

TECHNIQUE. — *Mesure de la résistance globulaire.*

Depuis les travaux de BRULÉ, on mesure systématiquement la résistance globulaire du sang total et la résistance des globules rouges déplasmatisés.

1° On prépare deux séries de 16 tubes à hémolyse soigneusement nettoyés et séchés, une pipette à boule à bec effilé, une solution aqueuse soigneusement tirée de chlorure de sodium (à 7 0/00 par exemple), de l'eau distillée.

2° On verse dans les deux échelles de tubes (dûment numérotés) l'eau distillée d'abord à raison, par exemple, de 40 gouttes pour le premier tube gauche, de 38 gouttes pour le deuxième tube, de 36 gouttes pour le troisième, etc. Dans le premier tube de gauche, on ajoute ensuite, avec la même pipette soigneusement lavée avec la solution chlorurée sodique, 30 gouttes de cette solution chlorurée sodique ($40 + 30 = 70 =$ solution à 3 0/00 de chlorure de sodium) ; dans le deuxième tube, on ajoute 32 gouttes de solution chlorurée sodique ($38 + 32 = 70 =$ solution à 3,2 0/00 de chlorure de sodium, et ainsi de suite.

3° On retire du sang au malade par ponction veineuse. Une partie de ce sang est répartie immédiatement, à raison de 2 à 3 gouttes par tube, dans les tubes de la première échelle (sang total). L'autre partie du sang est recueillie dans un tube à centrifugation contenant quelques centimètres cubes d'une solution fraîchement préparée d'oxalate de potasse :

Oxalate de potasse	0 gr. 28
Chlorure de sodium.	0 gr. 65
Eau distillée	100 gr.

Pour éviter certaines causes d'erreur, dues au liquide anti-coagulant, nous préférons recueillir le sang directement dans un tube à centrifugation paraffiné.

On centrifuge immédiatement : il n'est pas nécessaire de laver le culot hématique. Dans chacun des tubes de la deuxième échelle, on laisse tomber une goutte de purée globulaire (hématies déplasmatisées).

Quelques secousses imprimées aux tubes assurent un mélange homogène.

Pour faciliter la lecture, on aura soin, tant pour le sang total que pour les hématies déplasmatisées, de préparer deux tubes témoins, l'un contenant seulement de l'eau distillée, l'autre seulement de la solution chlorurée sodique.

4° Pour la lecture, on laisse déposer les tubes environ deux heures ; ou mieux, on centrifuge, ce qui permet de lire immédiatement les résultats. On note trois valeurs :

H_1 = début d'hémolyse premier tube où apparaît une teinte jaune rosée très pâle.

H_2 = hémolyse franche = premier tube où apparaît une teinte cerise.

H_3 = hémolyse totale = premier tube où n'existe plus de dépôts de globules dans le fond.

On lit, indépendamment l'une de l'autre, les deux échelles de tubes.

RÉSULTATS. — *Chiffres pathologiques. Leurs variations.*

1) *Variations essentielles.* — La plupart du temps, la fragilité des hématies déplasmatisées est augmentée. Elle peut l'être très fortement (0,90 dans un cas de LUCCI et MUCCI). Quelquefois, elle est absente, alors qu'il existe une hémolyse très nette. Dans un cas de GREPPI, elle était diminuée chez un ictérique constitutionnel puisqu'elle débutait à 0,46 et qu'elle était complète à 0,20.

GÄNNSLÉN a décrit cinq cas d'ictère hémolytique sans fragilité. Pour cet auteur, 10 % des Ictères par hémolyse ne s'accompagnent pas de fragilité. Enfin, QUADRI, TIXIER, MARAGLIANO, LEGENDRE et BRÛLÉ, et

d'autres ont montré que cette dernière pouvait faire défaut. Le degré de baisse du chiffre de résistance est très variable. Le début de l'hémolyse est très précoce. Ordinairement, vers 0,75 on voit apparaître une légère diffusion. Si l'on établit la courbe, on constate qu'elle est très allongée. L'hémolyse débutant par exemple à 0,80 pour se continuer par une teinte rose pâle vers 0,60 (hémolyse rose) et pour être totale à 0,44.

2) *Variations des chiffres après la splénectomie.* — Dans la majeure partie des cas, la splénectomie semble être suivie d'une augmentation de la résistance. Assez souvent cependant, la résistance globale n'est pas modifiée par l'opération. Dans un cas de CREED, elle était même diminuée.

3) *Rapports avec le diamètre des hématies.* — Il semble que les cellules rouges sont d'autant plus fragiles que leur diamètre est plus petit. KRUMBHAAR pense que la fragilité et la microcytose varient en sens inverse. PASTEUR-VALERY-RADOT et L'HÉRITIER ont corroboré cette opinion par des recherches effectuées chez différents mammifères.

4) *Rapports avec la cholestérinémie.* — CHAUFFARD, LAROCHE, GRIGAUT avaient mis en évidence dans l'Ictère par hémolyse une hypocholestérinémie.

Dans une observation de BAMATTER, la cholestérinémie était descendue jusqu'à 1 gr. 13 par litre. KELVIE et ROSENBLOOM, cités par cet auteur « attri-

buent un rôle pathogénétique à la raréfaction de cette substance dans le sérum ».

VALEUR DE LA MÉTHODE. — Il est évident que des hématies fragiles dans l'organisme ont toutes les chances de l'être dans des solutions hypotoniques de Na Cl. Nous savons que la destruction du stroma qui, in vivo, libère l'hémoglobine, peut se comprendre, soit comme une destruction chimique, une digestion par des substances lytiques, — soit comme une destruction mécanique, véritable éclatement par une imbibition forcée, rançon de l'obéissance aux lois de l'osmose. Sans qu'on puisse prendre fermement position à ce sujet, il semble que le premier mécanisme, celui de la digestion primitive du stroma, soit vraiment le mécanisme par lequel s'effectue habituellement l'hémolyse physiologique. On comprend alors facilement que l'hémolyse in vitro ne soit qu'assez lointainement évocatrice du phénomène normal de destruction globulaire. En résumé : si la constatation d'un abaissement de la résistance globulaire d'hématies déplasmatisées traduit à coup sûr l'existence d'une hémolyse pathologique, il ne faut pas croire que ce critère de fragilité soit pour le diagnostic nécessaire et suffisant.

On sait, en effet, que :

1° Il existe des Ictères par hémolyse avec fragilité nulle ou peu considérable.

2° La résistance globulaire peut rester basse alors que toute hyperhémolyse est supprimée, après splénectomie par exemple.

3° On sait enfin que le degré de fragilité n'est

pas proportionnel à la gravité de l'affection, à la grandeur de l'hémolyse.

L'épreuve de recherche de la résistance globulaire ne peut donc être un élément de pronostic.

4° Enfin, il convient de souligner que la recherche de la résistance globulaire est un travail long, fastidieux, nécessitant un matériel important et des manipulateurs spécialisés.

L'ASPECT DU SANG DANS LES ICTERES HEMOLYTIQUES

L'ANÉMIE ET LA RÉACTION PLASTIQUE.

LES TARES GLOBULAIRES

HISTORIQUE. — Dès la publication des premiers cas, l'anémie était patente puisque MINKOWSKI, VON KRANNHALS avaient dès 1900 et 1904, mis en évidence dans leurs cas une nette déperdition globulaire.

Celle-ci fut plus tard étudiée par VAQUEZ et GIROUX. Les tares globulaires furent bien mises en lumière par les travaux de NOEGELI, de GÄNNSLER qui décrivirent la microsphérocytose.

CHAUFFARD et FIESSINGER en 1909 insistèrent sur l'augmentation du nombre des hématies granuleu-

ses, que WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ différencièrent nettement des érythrocytes ponctués de Grawitz.

En 1924, C.M. LAUR dans sa thèse donna une belle description des réticulocytes et perfectionna leur technique de coloration.

Les ponctions d'os longs, appliquées systématiquement par ESCUDERO et VARELA représentant un nouveau moyen d'exploration des organes hématopoiétiques, apportent maintenant au diagnostic d'Ictère par hémolyse un précieux appoint.

Enfin récemment, BENHAMOU montrait qu'on pouvait par la technique de réticulocytose adrénalinique déceler une hyperréticulocytose, inapparente, par les moyens habituels.

L'ASPECT DU SANG.

1) *La diminution du chiffre des globules rouges.*

Bases biologiques. — C'est une anémie par destruction de globules adultes et non par atteinte des organes hématopoiétiques. Son degré dépend donc de la résultante des forces rivales de destruction et de réparation sanguines.

Caractères. — Dans l'Ictère congénital, l'anémie est modérée, à 3 ou 4 millions. La valeur globulaire est égale ou inférieure à l'unité. Dans l'Ictère acquis cryptogénétique, l'anémie est marquée, descendant jusqu'à 2 et 3 millions et même jusqu'à 1 million. (BENHAMOU).

Sa valeur. — En résumé, bien que la spoliation

globulaire de l'ictère par hémolyse n'ait rien de caractéristique, il convient de lui attribuer la valeur d'un assez bon signe prémonitoire, et « toute diminution du chiffre des globules rouges au cours d'un ictère doit faire penser à l'ictère hémolytique ». (BENHAMOU).

2) *La valeur globulaire.*

Le taux d'hémoglobine diminue en même temps que le chiffre des globules rouges. La valeur globulaire reste donc toujours sensiblement égale à l'unité. Elle ne lui devient supérieure que si l'anémie prend de grandes proportions.

3) *La formule blanche.*

Le chiffre des leucocytes est plutôt élevé. Cependant, il n'atteint jamais de très grandes proportions. Le plus fort chiffre qu'on ait constaté est celui de 40.000.

L'augmentation du nombre des cellules blanches semble surtout porter sur les éléments myéloïdes.

4) *Les plaquettes.*

WEINERT et HERFARTH les ont trouvées en nombre plutôt restreint. GÄNNSLEN les a le plus souvent trouvées en nombre normal. FRUGONI dans son cas d'ictère hémolytique avec hémogénie les a trouvées raréfiées,

5) *Tares globulaires. Microsphérocytose*

NAEGELI a décrit le premier et après lui GÄNNSELEN, une altération globulaire spéciale caractérisée par l'égalisation et la réduction des diamètres. Les hématies sont plus petites et sphériques, ressemblent à des billes (KUGELZELLEN). Cette microsphérocytose mérite une place à part. On ne la considère ni comme l'expression de la déformation d'une hématie promise à l'hémolyse, ni comme un élément de la réaction plastique. Le microsphérocyte n'est pas une forme jeune d'érythrocyte.

Ces « Kugelzellen » se présentent sous la forme de cellules rouge sombre, (microsphérocytose hyperchrome), sans noyau, de diamètre inférieur à $7\ \mu$ 5. Leur diamètre courant est de $5\ \mu$ 89.

Elles se rencontrent presque uniquement dans l'ictère hémolytique congénital car WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ ont montré que dans l'ictère hémolytique acquis, les diamètres globulaires étaient augmentés et pouvaient atteindre $7\ \mu$ 9. Cette remarque éclaire dans une certaine mesure le problème de l'origine des microsphérocytes. Puisque ceux-ci n'apparaissent que dans les ictères congénitaux, il est logique de les considérer comme un des stigmates sanguins de la diathèse hémolytique. En ce cas, les hématies en bille pourraient prendre une valeur diagnostique importante.

6) *La réaction plastique.*

On décrivait en même temps que l'anémie un

certain nombre de modifications de la taille, de la forme, de l'aspect des hématies, et on pensait que ces anomalies étaient dûes à l'action directe, sur les globules, des agents hémolysants. On sait aujourd'hui que l'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie, l'apparition de normoblastes, et d'hématies réticulo-filamenteuses ne sont que les différentes expressions de la manifestation réactionnelle de l'organisme contre la déglobulisation.

A) CARACTÈRES DE LA RÉACTION PLASTIQUE. — Ordinairement, quand, dans une spoliation globulaire, parle de réaction plastique, de régénération sanguine, on se représente une image sanguine extrêmement bigarrée, avec des cellules rouges de toutes formes, de toutes tailles, de tous âges.

Ainsi, le syndrome hématologique de régénération sanguine s'exprime un peu trop facilement par les mots d'anisocytose, de poïkilocytose, de polychromatophilie, d'augmentation du nombre des hématies nucléées, et des hématies granuleuses.

Dans l'Ictère par hémolyse, il est aujourd'hui manifestement superflu de souligner que la manifestation réactionnelle prend un caractère spécifique, par suite de la prépondérance sur les autres figures de régénération sanguine de l'hyperréticulocytose.

Nous étudierons donc séparément :

Les images sanguines non spécifiques : Anisocytose, Poïkilocytose, Polychromatophilie, Hématies nucléées.

L'image sanguine spécifique : l'augmentation du nombre des hématies réticulo-filamenteuses.

a) *Images sanguines non spécifiques.* — Elles sont constantes, mais n'offrent en raison de leur constance égale dans d'autres syndromes hémato-logiques aucun caractère qui soit suffisamment particulier à l'Ictère par hémolyse pour qu'il soit possible de faire d'elles un élément de diagnostic.

Anisocytose et Poïkilocytose. — On rencontre souvent des hématies de $12\ \mu$ à côté d'autres de 4. Les formes sont très diverses. Les hématies sont falciformes, ovaliciformes, affectent un aspect pseudo-parasitaire, en raquette.

La Polychromatophilie peut porter sur plus de 45 p. 100 des hématies. Elle est surtout fréquente lors des poussées d'hémolyse.

Les hématies nucléées se voient très fréquemment, et leur nombre peut atteindre 15 p. 100 du nombre total. Ce sont surtout des normoblastes. Dans l'Ictère par hémolyse, on ne rencontre presque jamais de mégaloblastes, ou alors il faut que le malade traverse une crise de déglobulisation particulièrement grave.

b) *Image sanguine spécifique.* — *L'Hyper-Réticulocytose.*

Définition. — L'hématie granulo-filamenteuse ou réticulo-filamenteuse appelée réticulocyte depuis KRUMBHAAAR est une cellule rouge jeune, normalement retenue dans les mailles du tissu médullaire sangui-formateur. Il est nécessaire pour l'étudier de la mettre en évidence par une coloration spé-

ciale dont nous donnons plus loin la technique et qui est dite : Coloration au Crésyl Azur.

Description. — Ainsi mis en évidence, le réticulocyte apparaît comme une cellule ronde, à protoplasma vert pâle contenant des inclusions bleues. Ces inclusions, vues de profil, sont en relief sur la surface du réticulocyte. Elles affectent des formes diverses qui peuvent se ramener aux types suivants : Granulations bleues réunies par un fin réseau bleu, dont le type le plus fréquemment observé est celui du réseau formant des rayons divergents supportant des granulations de diamètre inégal. Quelquefois, les granulations sont toutes égales les unes aux autres, également réparties dans les globules et reliées par des filaments d'égale longueur. Enfin, rarement les granulations sont petites, inégales et le réseau inapparent.

Technique de coloration.

Nous reproduisons ici encore la Technique telle que la publie notre Maître dans l' « Exploration fonctionnelle de la rate » :

Technique de coloration et de numération des réticulocytes. — Les lames de verre sont préalablement dégraissées par immersion dans un mélange alcool-ammoniaque, puis séchées à la presse et sous la lampe électrique. Sur chaque lame, numérotée, et ainsi légèrement chauffée, on laisse tomber une goutte de solution alcoolique saturée de *bleu crésyl*. La goutte, en s'évaporant, doit laisser une tache parfaitement ronde. Une goutte de sang assez fine est déposée sur cette tache colorée, puis recouverte d'une lamelle de verre. Le tout est mis en chambre de Petri dont le fond est garni d'un buvard imprégné d'eau et contenant un tube en U sur lequel reposent les lames de verre).

Après un séjour de cinq à sept minutes dans la chambre humide, on soulève plusieurs fois la lamelle de manière à produire un brassage des éléments colorés. Nouveau séjour de cinq à sept minutes dans la chambre humide, puis le sang est étalé comme à l'ordinaire, avec la lamelle. La préparation est séchée très rapidement à l'air, non à la chaleur, puis fixée par les vapeurs osmiques (présenter la lame au goulot d'un flacon contenant une solution aqueuse d'acide osmique à 1 %). Pour la numération des réticulocytes se servir d'un oculaire quadrillé : les globules rouges et les réticulocytes sont plus facilement comptés dans les rectangles du quadrillage. L'étalement rendant pratiquement homogène la répartition des éléments, on compte sur 2.000 globules rouges environ, et une simple règle de trois permet d'obtenir le pourcentage des réticulocytes. On trouvera dans la belle thèse récente de C.-M. Laur tous les détails de technique.

Résultats. — Normalement, on ne compte que 0,2 à 1,5 réticulocytes pour 100 hématies. Dans l'Ictère par hémolyse, ce pourcentage augmente considérablement. CHAUFFARD et FIESSINGER donnent pour la forme congénitale le chiffre de 20 %. Pour DAWSON OF PENN, ce chiffre varierait de 5 à 15 et atteindrait même dans les cas graves, des taux de 40 à 60 réticulocytes. Jamais, dans aucune autre maladie du sang, on ne trouve de chiffres si hauts.

Nature de l'Hyperréticulocytose. Sa valeur comme signe de réparation sanguine. — En bref, l'unanimité s'est faite sur la constante élévation du chiffre des réticulocytes dans l'Ictère par hémolyse. La signification même et la valeur de cette hyper-réticulocytose sont des points hors de discussion. On sait, en effet, depuis les travaux de CHAUFFARD et FIESSINGER, de BRÛLÉ, de SACQUEPÉE, que :

1° la forme réticulo-filamenteuse de l'hématie ne résulte pas d'une altération globulaire due à l'hémolyse :

— elle n'apparaît pas, en effet, dans le sang hémolysé in vitro,

— elle n'offre avec la fragilité globulaire aucune relation.

2° la forme réticulo-filamenteuse de l'hématie témoigne bien d'un effort médullaire de réparation sanguine,

— elle apparaît, en effet, dans le sang indépendamment de tout processus hémolytique, après simple saignée, au cours de toutes les déglobulisations un peu graves. Quand elle se montre au cours d'une hémolyse expérimentale, son apparition retarde toujours sur le début de l'hémolyse, exactement comme un phénomène réactionnel retarde sur la cause qui l'a déclenché.

Des considérations précédentes, il résulte que l'hypermérréiculocytose, constante dans les spoliations globulaires, s'offre, dans la spoliation par hémolyse, avec une intensité telle, que ce seul caractère quantitatif justifie qu'on la considère comme un signe capital pour le diagnostic.

B) ÉPREUVE DE RÉTICULOCYTOSE ADRÉNALINIQUE. -- Objectera-t-on qu'il peut être difficile de mettre en évidence une augmentation légère du chiffre des hématies réticulo-filamenteuses, et qu'on risque, dans ces cas, de passer à côté d'un diagnostic d'ictère hémolytique au début ?

BENHAMOU a montré qu'il était un moyen élégant d'objectiver cette hyper-réticulocytose :

L'injection intra-musculaire d'adrénaline provoque, entre autres effets, une constriction des mailles du tissu hématopoiétique de la moelle osseuse. Beaucoup d'éléments immaturés sont alors chassés dans la circulation générale. Parmi ces éléments, les réticulocytes sont ceux dont la présence est la plus remarquable.

Ses résultats. — 1) Chez l'homme normal, la chasse réticulocytaire qui débute 5 minutes après l'injection, atteint son maximum à la vingtième minute. Le retour à la normale a généralement lieu de la 60^e à la 120^e minute (BENHAMOU).

L'origine exclusivement médullaire de ce phénomène de chasse réticulocytaire nous paraît clairement démontrée par ce qu'il se reproduit dans les mêmes modalités chez l'individu splénectomisé .

2) Dans les cas d'Ictère par hémolyse, le chiffre des réticulocytes, normalement élevé, atteint après une injection intra-musculaire d'adrénaline des valeurs-considérables. Par exemple le pourcentage des réticulocytes s'élèvera de 8,55 à 14,35 % en 15 minutes pour revenir au chiffre initial en moins d'une heure et demie.

C) LES PONCTIONS DU STERNUM ET DU TIBIA. — Depuis 1921, les auteurs italiens ont essayé de mettre en relief cette réaction plastique en pratiquant des biopsies de moelle osseuse par ponction des os longs. Mais c'est surtout aux auteurs Sud-Américains et en particulier à ESCUDERO et VARELA que

nous devons dans cet ordre de recherche les résultats les plus importants et les plus complets. Nous verrons au chapitre de l'Anatomie pathologique comment la moelle osseuse réagit contre la spoliation hémolytique. Disons tout de suite que les résultats des précédents auteurs sont unanimes à montrer que le comportement plastique de la moelle osseuse est représenté surtout par une augmentation nette du nombre des réticulocytes intra-médullaires.

III. — LA LIBERATION PIGMENTAIRE ET SES STIGMATES SANGUIN ET URINAIRES

A) LE STIGMA TE SANGUIN : AUGMENTATION DU TAUX DE LA BILIRUBINÉMIE INDIRECTE.

HISTORIQUE. — Le sort du pigment sanguin libéré par la globulolyse avait fait l'objet des recherches de GILBERT, HERSCHER et POSTERNAK, — de WHIPPLE et HOPPER, — de RICH et RIENHOFF, de MANN et ses collaborateurs. C'est à HYJMANS VAN DEN BERGH que revient le mérite d'avoir en 1921, appliqué à la recherche et au dosage de la bilirubine le principe de la diazo-réaction d'Ehrlich.

BASES BIOLOGIQUES. — La destruction anormalement élevée d'hématies libère des quantités anor-

malement élevées d'hémoglobine ; et aux dépens de celle-ci, des quantités exagérées de bilirubine sont alors formées. A l'état normal, la bilirubine issue de la destruction globulaire doit, pour être excrétée par le foie, subir une transformation qui la rend propre à passer dans la bile. Depuis les travaux de VAN DEN BERGH, on appelle :

— *Bilirubine indirecte*, la bilirubine non encore retouchée par le foie, et qui ne donne la diazo-réaction d'Ehrlich que par addition d'alcool et de réactif diazoïque au sérum.

— *Et bilirubine directe*, celle qui, transformée par le foie en vue de son excrétion biliaire se reconnaît à ce qu'elle donne la réaction d'Ehrlich par addition d'eau et de réactif diazoïque au sérum.

Il existe, les travaux de VAN DEN BERGH et SNAPPERS l'ont montré, un reflux normal de bilirubine directe du foie dans le sérum sanguin. Ce dernier contient aussi une certaine quantité de bilirubine d'origine indirecte dont l'existence s'explique par ce que le foie n'excrète jamais la totalité de la bilirubine formée au niveau des organes hémolytiques. Cette quantité de bilirubine physiologique varie entre 0,2 et 0,5 unités Van den Bergh. On sait que 2 unités Van den Bergh représentent 1 milligramme de bilirubine par centimètre cube.

Mesure de la bilirubinémie par la méthode d'Hymans Van den Bergh. — Cette méthode comprend deux réactions : la réaction directe, et la réaction indirecte.

1° *Réaction indirecte.* — Ajouter, à 1 centimètre cube de sérum à éprouver, 2 centimètres cubes d'alcool à 90°. Centrifuger à 3000 tours pendant dix minutes, pour sépa-

rer l'albumine. A 2 centimètres cubes du liquide clair surnageant, ajouter 0 cc. 25 du réactif diazoïque (acide sulfanilique, plus nitrite de soude en milieu chlorhydrique) et 0 cc. 5 d'alcool (la dilution est donc au 1/4). Lire *immédiatement* en comparant la teinte rose avec une solution étalon de sulfate de cobalt (dont la teinte correspond à celle d'une solution de bilirubine à 1 pour 200.000). L'unité Van den Bergh = 1 pour 200.000. La bilirubinémie normale varie, on le sait, entre 0,2 unité et 0,6 unité Van den Bergh, qui représentent des taux de 1/100.000^e à 1/300.000^e de bilirubine.

2° *Réaction directe.* — Ajouter, à 0 cc. 5 de sérum, 2 centimètres cubes d'eau, plus 0 cc. 5 de réactif diazoïque. Evaluer, au bout de deux minutes, la teinte rose (la dilution est ici au 1/6^e). Pour avoir un dosage précis, apprécier *qualitativement* la teinte rose au bout de deux minutes, puis ajouter 2 centimètres cubes d'alcool ; centrifuger et se servir, pour la détermination quantitative, du liquide clair surnageant (on a alors une dilution au 1/10^e).

On ne rencontre que très rarement des réactions directes inférieures à 3 unités, 5 environ. Les réactions indirectes peuvent atteindre 8 à 10 unités et plus, et c'est précisément lorsqu'elles atteignent des chiffres élevés qu'elles donnent des renseignements précieux sur l'origine de la bilirubinémie.

HYPERBILIRUBINÉMIE A L'ADRÉNALINE. — Il est possible que la splénocontraction adrénalinique déverse dans le torrent circulatoire l'excès de bilirubine formée dans la rate ; DROUET et VERAÏN ont observé à l'aide du photomètre de VERNE que l'injection d'adrénaline est suivie d'une augmentation de la bilirubine sanguine.

B) LES STIGMATES URINAIRES

L'UROBILINURIE. — La quantité d'urobiline trouvée dans l'urine des malades atteints d'Ictère par hémolyse est très variable. Elle est proportionnelle plutôt à la quantité de bilirubine excrétée par le foie qu'à celle formée par la rate. Elle n'évoque donc que très grossièrement l'intensité de l'hémolyse splénique.

L'HÉMOGLOBINURIE. — Depuis CHAUFFARD, on sait que l'hémoglobinurie apparaît dans les Ictères par hémolyse et plutôt par crises que d'une façon continue. BETTMAN, VAN DEN BERGH, BENHAMOU en ont rapporté des observations indiscutables et ont montré que le principal caractère de ces hémoglobinuries était de n'obéir à aucune cause apparente (froid, médicaments) et de ne pas s'accompagner du phénomène de Donath et Landsteiner.

L'HÉMOSIDERINURIE. — L'hémosiderinurie a été signalée par MARCHIAFAVA et NAZARI dans des affections à symptomatologie se rapprochant de celle de l'ictère hémolytique. Cependant, dans ces cas, la rate n'était jamais grosse et la splénectomie n'a jamais donné de résultats favorables.

CHAPITRE III

Etude clinique des variétés acquises et congénitales du syndrome hémolytique

Nous conformant au plan classique, nous décrivons successivement les deux grandes formes du syndrome hémolytique : *la forme acquise, la forme constitutionnelle.*

Ictère hémolytique acquis

Depuis les travaux de WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ, en 1908, on entend par *Ictère hémolytique acquis*, un ictère par hémolyse, survenant assez brusquement chez un malade adulte, dont les ascendants ou les collatéraux sont exempts de toute manifestation clinique ou hématologique d'hyperhémolyse, et même de tout élément de la diathèse propre à l'ictère congénital.

Ainsi définis, les Ictères acquis se rangent encore dans deux catégories : ceux qu'on ramène à leur

cause, — *Ictères acquis secondaires ou symptomatiques*, et ceux dont on ne parvient pas à caractériser l'étiologie, — *Ictères acquis cryptogénétiques*.

Au cours de l'étude de ce dernier chapitre, nous donnerons les raisons pour lesquelles nous pensons que ce dernier groupe est appelé à disparaître, à s'appauvrir constamment, au profit de l'Ictère congénital par la recherche de plus en plus minutieuse et de plus en plus souvent positive des tares constitutionnelles latentes.

A) ICTERE HEMOLYTIQUE ACQUIS SYMPTOMATIQUE

1) DANS LES INFECTIONS AIGUES.

Ictère hémolytique de la pneumonie. — On sait aujourd'hui que la majorité des ictères qui apparaissent au décours d'une pneumonie sont d'origine hémolytique. L'abaissement de la résistance globulaire, l'hyperurobilinurie, l'absence des signes de rétention pigmentaire confirment dans ces cas qu'il s'agit bien d'une atteinte directe des hématies et non d'une lésion du tractus biliaire.

Ictère hémolytique des streptococcémies. — Les observations d'ABRAMI, RICHET et MONOD ont montré que le streptocoque peut produire un ictère par hémolyse. SACQUÉPÉE en a également observé un cas dans un phlegmon streptococcique de la cuisse

avec septicémie à streptocoques à hémoculture positive.

Ictère hémolytique des Septicémies à Perfringens. — Connue depuis l'observation de WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et KINDBERGH (1911), depuis les travaux de TEISSIER, l'Ictère infectieux hémolytique des Septicémies à Perfringens est l'exemple le plus caractéristique d'Ictère acquis symptomatique. La cause de beaucoup la plus fréquente en est l'avortement septique, le plus souvent criminel.

CLINIQUEMENT, le tableau, fait de septicémie et d'ictère offre des signes assez particuliers :

1) *La septicémie* : — des signes prémonitoires : rêvasseries, affaissement, puis anxiété et dyspnée intense sine materia, précèdent, quelquefois même de plusieurs heures, les signes locaux.

— la phase d'état s'annonce par de la tachyarythmie et se caractérise par un tableau de collapsus cardiaque, avec facies terreux, algidité, hypotension, dyspnée intense et mort en pleine connaissance.

2) *L'ictère* intensément hémolytique, s'accompagne d'hémoglobinuries subintrantes, nettement précédées d'hémoglobinémie.

L'ÉTUDE DU SANG faite du point de vue du syndrome infectieux et de celui de l'ictère donne les résultats suivants :

1) *la septicémie.* In vitro, les cultures du B. Perfringens ont une action hémolytique très rapide.

2) *l'ictère* offre tous les caractères hématologiques des ictères par hémolyse, toutefois cette hémolyse

lyse ne relève que de l'atteinte directe du globule par les toxines microbiennes. Il ne s'agit pas là d'un syndrome splénique.

Ictère hémolytique et Septicémie Eberthienne. — L'ictère par hémolyse est rare dans les septicémies éberthiennes. Les observations les plus connues sont celles d'ANGLADE et de SILVIJE KADRKA. Aussi, les renseignements n'abondent-ils pas sur l'allure clinique et hématologique de la maladie. On sait seulement qu'elle apparaît à la période d'état de la typhoïde, que l'anémie y est très marquée, que la libération pigmentaire y est notable. KADRKA, dans la conclusion des deux observations qu'elle rapporte soutient que l'hémolyse n'est pas due au bacille d'Eberth, mais qu'elle apparaît comme le résultat d'« un trouble fonctionnel hépato-spléno-sanguin succédant directement à l'infection ».

2) DANS LES INFECTIONS CHRONIQUES.

Ictère hémolytique dans la Syphilis secondaire. — Cet ictère est connu par les observations de GARCHER et GIROUX (1910) — de DE BEURMANN, BITH et CAIN (1910), — de NICOLAS, GATÉ et MASSIA (1914). Il n'est pas très fréquent. Il s'agit de malades pâles, très asthénisés, et dont le subictère se prolonge tant qu'un traitement antispécifique énergique n'a pas été institué.

Le Bordet-Wassermann positif, la rate très grosse, et la résistance globulaire modérément diminuée en sont les traits principaux.

Ictère hémolytique dans la Syphilis tertiaire. ... Plus rare encore que le précédent, il est connu par les publications de RAMOND (1913), MUSANTE (1932). Il semble, du point de vue pathogénique, relever d'une association de fragilité globulaire et d'atteinte splénique.

Ictère hémolytique et Tuberculose. — Nous ne connaissons d'ictère relevant de cette pathogénie qu'une observation, celle de CHAUFFARD.

Ictère hémolytique au cours du Paludisme. — Dès 1908, SACQUÉPÉE avait décrit des ictères fugaces survenant à la suite d'accès paludéens graves. Les ictères hémolytiques d'origine palustre furent ensuite étudiés par CHAUFFARD. BENHAMOU et NOUCHY en ont, en 1933, rapporté trois observations. Il s'agit d'hommes jeunes qui, quelques mois auparavant, ont eu un paludisme sévère et chez lesquels le traitement quinique a fait disparaître les accès fébriles sans faire rétrocéder la splénomégalie ni l'anémie. L'interruption pendant plusieurs mois du traitement spécifique est alors suivie de l'apparition du syndrome suivant :

Asthénie sans fièvre avec anémie sans hématozoaires, grosse rate et bientôt, ictère, franc acholurique.

A ce moment, dans le sang, on ne manque pas de trouver :

— Une bilirubinémie indirecte élevée.

— Une résistance globulaire tantôt normale, tantôt abaissée,

— Une épreuve de réticulocytose adrénalinique constamment positive.

Devant cet ensemble symptomatique, on pourrait penser à :

1. Un ictère catarrhal chez un ancien paludéen.
2. Un ictère hépatique d'origine palustre, mais dans les urines, ni sels, ni pigments biliaires, mais seulement une hyperurobilinurie avec fèces hypercolorées et dans le sang 20 % de réticulocytes.
3. Le troisième diagnostic que l'on pourrait soulever est celui d'anémie pernicieuse palustre (MARIA CODA) : cette forme, plus rare encore qu'on ne le pense, guérit à un traitement quinique, alors qu'elle est insensible à la cure de WHIPPLE. De plus, elle ne s'accompagne d'aucun des signes hématologiques d'hyperhémolyse.

3) ICTÈRES HÉMOLYTIQUES ET INTOXICATIONS.

Il est évident que les poisons des hématies peuvent tous provoquer l'apparition d'Ictères par hémolyse. (Chloroforme, fougère mâle, champignons — surtout ceux à phalline —, aniline, venins de serpents, certains extraits d'organes, certains acides gras, la naphthaline, la toluyène-diamine, l'acide pyrogallique, le sublimé, la digitaline, la solanine, etc.).

Dans ces cas, il est bien entendu que l'action destructrice s'exerce directement sur les hématies sans qu'aucun organe ne semble intervenir dans ce processus d'hémo-destruction.

4) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET PARASITOSE INTES- TINALES.

D'assez nombreuses observations de cas de ce genre ont été publiées. Actuellement, une observation d'Ictère hémolytique doit, pour être complète, comporter les résultats des recherches répétées d'œufs de parasites dans les selles.

Ainsi, DARRÉ a rattaché à l'Ankylostomiase un syndrome hémolytique, BOURGES à la Lombricose. BRÛLÉ, en 1931, a rapporté un cas d'ictère acquis qui guérit par un traitement thymol-chénopode.

5) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET LÉ- SIONS VISCÉRALES.

Dans les cas de lésions viscérales chroniques, responsables d'un ictère hémolytique, il est rare de voir le syndrome hémolytique occuper le premier plan du tableau clinique. Le plus souvent, il passe inaperçu au milieu des signes manifestes de l'affection causale. Il doit alors être recherché et on le retrouvera de plus en plus souvent si l'on s'appuie sur les tests de réticulocytose et d'hyper-bilirubinémie. Dès 1909, BRÛLÉ avait, dans sa thèse, décrit un ictère acquis chez une malade atteinte de rectite suppurée. Assez marqué, l'ictère pâlit nettement dès l'institution d'une dérivation. La bouche d'évacuation ayant dans la suite présenté des irrégularités dans son fonctionnement, on vit l'ictère s'accroître à chaque défaut de vidage et régresser dès que la dérivation redevenait satisfaisante.

Depuis, le syndrome hémolytique a été mis en évidence dans la leucémie myéloïde, la cirrhose hépatique, le cancer gastrique (ROQUE, CHALIER et NOVÉ JOSSERAND), les cancers vésicaux (WIDAL et JOLTRAIN).

B) ICTERES HEMOLYTIQUES ACQUIS CRYPTOGENETIQUES

DÉFINITION. — Ictère acquis survenant chez l'adulte sans qu'aucun antécédent pathologique puisse être relevé dans l'histoire du malade.

HISTORIQUE. — En 1900, HAYEM avait décrit des ictères chroniques survenant chez des adultes et sans cause apparente, qu'il avait qualifiés d'*Ictères chroniques splénomégamiques*. Mais WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ les ont caractérisés à l'aide du procédé des hématies déplasmatisées, comme ictères par hémolyse.

CLINIQUE. — Une femme de 35 ans consulte pour pâleur, fatigabilité et anémie progressives, avec quelquefois du subictère. Dans ses antécédents personnels, héréditaires ou collatéraux, pas d'ictère, ni aucune autre affection susceptible d'engendrer un ictère hémolytique symptomatique.

Le début est marqué par un syndrome d'anémie progressive avec pâleur et subictère pouvant aller jusqu'au tableau d'anémie pernicieuse. La splénomégalie est nette, mais peu considérable.

Ce tableau se reproduit par crises successives séparées par des intervalles dans lesquels l'anémie et le subictère régressent, ainsi que l'hypertrophie splénique.

— *A la période d'état.* — Ces crises se répètent, deviennent plus intenses. Dans la majorité des cas, des crises vésiculaires douloureuses (coliques par migration d'un calcul pigmentaire) se produisent et ont pu souvent en imposer pour une crise de lithiase et entraîner une intervention sur le cholécyste. La malade LABOURNE citée par DAWSON OF PENN n'avait rien eu pendant dix-huit ans que des douleurs abdominales avec vomissements.

L'ÉVOLUTION. — Se fait par poussées avec « alternatives de haut et de bas ». A chaque pousse, pâleur, subictère, anémie et splénomégalie augmentent pour régresser entre les crises. Si, en présence de ce tableau, on pense à faire un examen complet du sang, alors abondent les signes qui permettent de ranger sans hésitation ces manifestations dans le cadre des ictères par hémolyse.

HEMATOLOGIE. — *Résistance globulaire.* — Sur le sang total, la fragilité peut être nulle. Elle est souvent nette avec le procédé des hématies déplasmatisées.

Auto-Agglutination des hématies. — WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ ont décrit un phénomène particulier à l'ictère hémolytique cryptogénétique. Des hématies lavées, mises au contact du sérum dans un verre de montre se prennent en pellicule.

L'Anémie est souvent considérable. Au cours des

crises, le chiffre des globules rouges peut descendre jusqu'à 1.500.000, et moins.

Quant à la *Réaction plastique*, elle s'extériorise par une image sanguine extrêmement bigarrée. Il y a anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, les hématies nucléées apparaissent très fréquemment. Mais ce qui frappe, c'est l'augmentation nette du chiffre des réticulocytes qui peut monter jusqu'à 20 et 30 p. 100.

Ici également, l'épreuve de la réticulocytose adrénalinique met ce signe en un relief saisissant. L'activité réactionnelle de la moelle osseuse s'étend aussi au tissu leucopoiétique puisqu'il est fréquent de constater dans les Ictères hémolytiques cryptogénétiques une *Réaction myéloïde* assez marquée.

La libération pigmentaire s'extériorise encore ici par son stigmate obligé : l'augmentation du taux de la Bilirubinémie indirecte, à des valeurs extrêmement fortes, de 8 à 10 et 12 unités VAN DEN BERGH.

EVOLUTION. — On assiste assez fréquemment à des guérisons depuis que WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ ont proposé la médication ferrugineuse.

PLACE NOSOGRAPHIQUE. — Les Ictères hémolytiques cryptogénétiques sont extrêmement rares et semble-t-il de plus en plus rares. La tendance actuelle est de penser qu'ils représentent des « formes attardées d'Ictère hémolytique constitutionnel ». Dans ces cas, il semble que l'on ne constate le début de l'affection que longtemps après le début réel, soit que les crises antérieures aient passé inaperçues par suite d'une excessive bénignité apparente, soit

qu'une enquête anamnétique incomplète ait laissé dans l'ombre le facteur familial.

Si alors on admet que l'Ictère hémolytique dit cryptogénétique passe, avant de se révéler, par toute une phase de latence relative, on est conduit à penser qu'il s'agit plus d'un Ictère constitutionnel que d'un Ictère acquis. Et du même coup se trouve vérifiée la proposition de DAWSON OF PENN : « Plus on étudie de près l'Ictère hémolytique, plus on doute de l'existence des formes acquises. » Les manifestations précoces peuvent très bien passer inaperçues, et sous l'influence d'une atteinte pathologique acquise comme l'infection, ces organes hématopoïétiques peuvent perdre leur pouvoir de régénération. L'Ictère qui survient alors est acquis mais la prédisposition est congénitale.

Ictère hémolytique constitutionnel

L'Ictère hémolytique congénital et familial se distingue nettement de l'Ictère hémolytique acquis par les circonstances et la date de son apparition. Il survient, en effet, dans le jeune âge. Les sujets qui en sont atteints présentent en général des stigmates somatiques particuliers dont l'ensemble constitue une diathèse : la diathèse hémolytique. En outre, chez un ou plusieurs ascendants des malades, on observe presque toujours des signes cliniques ou hématologiques d'hyperhémolyse.

Telle est la définition classique, celle qu'ont contribué à diffuser les travaux de MINKOWSKI, de CHAUFFARD, de GÄNNSIEN, de NOEGELI.

Cependant, fréquents sont les cas dans lesquels :

1° L'ictère n'apparaît qu'à l'âge adulte.

2° L'enquête familiale reste muette.

3° L'investigation hématologique chez les antécédents et collatéraux ne décèle rien d'appréciable.

Or, de tels Ictères ne peuvent être dits symptomatiques, car ils n'ont été précédés d'aucune manifestation pathologique. Ils ne peuvent davantage être étiquetés rigoureusement comme des ictères congénitaux et familiaux, si la recherche minutieuse d'un cas homologue dans les antécédents a été négative. BENHAMOU a proposé pour ces cas l'expression d'Ictères constitutionnels qui « paraît alors plus juste et ne préjuge en rien des conditions d'âge et de familialité ».

ETUDE CLINIQUE

Rappelons les différents éléments du Syndrome hémolytique. Un malade jeune, sans tare pathologique autre qu'un ou plusieurs stigmates de la diathèse constitutionnelle spéciale à l'ictère hémolytique consulte pour :

- Ictère acholurique avec coliques vésiculaires.
- Anémie avec pâleur et asthénie.
- Splénomégalie douloureuse.
- le tout, survenant par crises au cours desquelles

tous les symptômes s'accroissent, et entre lesquelles aucun ne rétrocede complètement.

On doit, en présence de ce tableau, penser à l'ictère par hémolyse et, avant de s'engager dans les recherches hématologiques, il importe de préciser les signes cliniques.

Nous analyserons ceux-ci dans l'ordre suivant :

1° Ictère et ses conséquences.

2° Splénomégalie.

3° Anémie.

4° Le facteur familial.

5° Diathèse constitutionnelle.

Pour chacun d'eux, nous donnerons une description, l'étude de ses variations, le degré de sa fréquence, un essai de signification pathogénique, l'appréciation de sa valeur.

1) L'ICTÈRE.

La jaunisse est ordinairement généralisée, teignant les téguments, les conjonctives et les muqueuses. Quelquefois elle se limite à un subictère des conjonctives. La teinte est variable, du citron pâle au jaune d'or. Quelquefois, l'ictère est très foncé. MICHELI et DOMINICI décrivent le cas d'une jeune fille de 10 ans qui avait un ictère extrêmement foncé, dont la mère avait un tempérament hémolytique et dont le père avait contracté la syphilis à 17 ans. Ce cas appartiendrait à la variété étudiée

par MICHELI et par PIETRA caractérisée par la prédominance de l'ictère. Ce sont ces sujets dont CHAUFFARD disait qu'ils sont plus « ictériques que malades ».

Essentiellement variable d'un malade à un autre, l'ictère l'est aussi chez un même individu d'une époque à une autre ; et même des variations de teinte assez accusées peuvent se voir dans le cours d'une même journée. En général, l'ictère, foncé le matin, s'éclaircit dans la soirée, surtout si la journée a été passée au grand air. Une malade de CHALIER voyait son ictère diminuer le dimanche quand elle allait à la montagne.

Le moment de la première apparition de la jaunisse n'est pas fixe.

Quelquefois, l'ictère survient dans la première enfance, quelquefois après plusieurs années. DAWSON OF PENN le vit apparaître aux âges de 6, 12, 18, 23, 44 ans. Les circonstances sont également variables. La teinte jaune peut s'installer progressivement, sans être accompagnée d'aucune manifestation pathologique. Souvent, elle débute après une infection aiguë : Scarlatine (CHALIER), — Variole, Typhoïde (MICHELI), — Dysenterie, Paratyphoïde (LEWIN), — Mélitococcie (PICCIRELLA).

On sait que cet ictère, dû à l'hémolyse ne s'accompagne d'aucun des signes des ictères par lésion du tractus biliaire. Il n'y a pas de bradycardie, pas de prurit, pas de signes d'intoxication biliaire. Il n'y a pas non plus de signes de rétention de sels biliaires. La réaction de HAY est négative. Par contre, les urines sont foncées, acajou et contiennent une forte

proportion d'urobiline. Les fèces sont hypercolorées.

La jaunisse de l'Ictère hémolytique est donc acholurique et urobilinurique.

Bien que l'ictère ait donné son nom à la maladie, il faut savoir qu'il est des cas dans lesquels la coloration des téguments et des muqueuses peut faire défaut. Assez nombreux sont les cas d'hémolyse pathologique d'où l'ictère est exclu, alors que l'anémie, la splénomégalie, l'hyperbilirubinémie, la fragilité, l'hypermélocytose sont évidentes. Une anémie avec splénomégalie ne peut être rattachée à l'ictère hémolytique que si l'on pense à pratiquer la série des examens hématologiques nécessaires pour confirmer le diagnostic, ou à rechercher dans les ascendants et les collatéraux le ou les sujets atteints de jaunisse. Dans la famille TOPE, observée par DAWSON OF PENN, deux individus atteints de la diathèse n'avaient pas de jaunisse. L'un d'eux mourut à trois ans et demi d'anémie aiguë.

Dans la famille étudiée par GOTSKY et ISAAC, trois enfants avaient une fragilité globulaire augmentée, de la splénomégalie, de l'anémie, sans jaunisse, tandis que chez leur père et leur mère, la jaunisse était patente.

Il est donc bien prouvé que la jaunisse n'est qu'une manifestation de l'hémolyse pathologique, une manifestation conditionnelle, dont on peut tenter d'expliquer la présence ou l'absence par les considérations suivantes :

DAWSON OF PENN fait remarquer que ce qui vaut

pour la Bilirubine peut très bien valoir pour l'Ictère : La teneur du sang en pigment sanguin dépend non seulement de la grandeur de l'apport pigmentaire fourni par les organes hémolytiques, mais aussi de la vitesse avec laquelle le foie excrète le pigment dans les voies biliaires. Si le seuil d'excrétion du pigment par la cellule hépatique est anormalement bas, si le foie excrète par les voies biliaires autant de pigment que la veine porte lui en fournit, il est possible qu'aucune jaunisse n'apparaisse. Ainsi, dans un cas de DAWSON OF PENN, il n'y avait qu'un très léger ictère avec une fragilité à 0,70, une anémie à 2.920.000, une réticulocytose à 6,5 %, une bilirubinémie indirecte à 3 unités VAN DEN BERGH. Dans ce cas, « l'excrétion par les cellules hépatiques dans les canaux biliaires n'était pas loin de réussir à éliminer tout le pigment nécessaire. » (DAWSON OF PENN).

2) LA SPLÉNOMÉGALIE.

On peut dire que la rate est toujours augmentée de volume, quelquefois modérément, quelquefois énormément. A l'inspection, il n'est pas rare de constater surtout chez les enfants qu'elle augmente notablement le volume du ventre. A la palpation, on la sent presque toujours nettement, même en dehors des poussées de déglobulisation. Pour GÄNNSLER, dans 39 % des cas la rate n'est pas palpable, sans doute parce qu'élargie en haut et en arrière. Dans l'ictère hémolytique, la rate est ferme.

régulière. Elle offre une résistance élastique, qui diffère donc profondément de celle ligneuse des anémies splénomégaliqes du type Banti. La projection de l'aire splénique délimitée par la palpation est très variable chez un même malade. La rate « fait en effet l'accordéon » (BENHAMOU). Elle augmente parallèlement à l'anémie et à l'ictère et diminue en même temps qu'ils régressent.

La même faculté d'expansion et de contraction se retrouve au cours de l'épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline. La rate de l'Ictère hémolytique est, en effet, une rate contractile au contraire de celle des syndromes de Banti.

Nous verrons dans la pathogénie que la signification de la splénomégalie est controversée et peut prêter à diverses interprétations. Par contre, après ce que nous venons de dire sur l'hypertrophie splénique, la valeur séméiologique de la splénomégalie ne saurait être mise en doute. Il faut cependant savoir que le volume de la rate n'est pas proportionnel avec la gravité. Ainsi, B. TOPE cité par DAWSON OF PENN allait à l'école, jouait avec ses camarades avec une rate qui occupait la plus grande partie de son ventre à gauche.

3) L'ANÉMIE.

La déglobulisation s'extériorise par un syndrome d'anémie qui, au moins cliniquement, n'offre aucun caractère spécial. La note dominante de ce syndrome est la pâleur. Souvent celle-ci précède l'ic-

tère, souvent elle l'accompagne et se fait plus que lui remarquer par son intensité, justifiant alors l'assertion de CHAUFFARD que ces malades sont souvent « plus pâles qu'ictériques ».

En même temps, les signes habituels du tableau de l'anémie se montrent. L'asthénie, la fatigabilité sont considérables. Le malade est oppressé. Il a la dyspnée facile. Souvent, des œdèmes des membres inférieurs.

Enfin, DOLL, GÄNSSLEN, FREYMANN ont insisté sur la fréquence des souffles anémiques (mésosystoliques, mésocardiaques) que CHALIER a constamment retrouvés dans ses observations.

4) LE FACTEUR FAMILIAL.

LES ANTÉCÉDENTS HEMOLYTIQUES.

a) *Les antécédents d'ictère.* Dans la grande majorité des cas d'ictère constitutionnel, la maladie chez les ascendants ou les collatéraux est évidente ou facilement dépisable. Voici deux exemples typiques qui soulignent la fréquence des antécédents hémolytiques et le caractère familial de l'affection :

Un malade de MINKOWSKI âgé de 42 ans, ictérique depuis sa naissance, avait cinq de ses proches atteints de jaunisse : son oncle paternel, sa mère, sa tante maternelle, son frère, son neveu.

LUCCI et MUCCI citent un malade de 8 ans dont les grands-parents maternels, les oncles et tantes

paternels, le père, la mère, un oncle et une tante maternelle, la grand'mère maternelle étaient atteints de diathèse hémolytique.

b) *Les antécédents de splénomégalie.* — L'attention peut être attirée, surtout chez des sujets jeunes par une splénomégalie en apparence isolée, mais que des recherches hématologiques bien conduites permettent de rattacher à sa véritable cause.

c) *Les antécédents d'anémie.* — Nous savons que l'anémie sans ictère peut se voir, et il n'est pas rare d'observer dans une même famille des individus pâles à côté d'individus jaunes. (LUCCI et MUCCI, DAWSON OF PENN).

d) *Les antécédents syphilitiques.* — A notre connaissance, chez les ictériques congénitaux, le BW s'est toujours montré négatif. On a rarement retrouvé la syphilis dans les antécédents héréditaires. Le père de trois ictériques congénitaux observés par CHALIER avait contracté la syphilis avant d'être jaune, avant la naissance de ses enfants. J. HUBER, dans sa thèse de 1914, a rapporté un certain nombre d'exemples d'ictères congénitaux dans lesquels la prédisposition hémolytique semblait dûe à la syphilis.

Cependant, dans les cas les plus avérés en apparence d'ictère hémolytique acquis syphilitique, il faut savoir que le traitement anti-luétique loin d'améliorer l'affection peut aggraver les symptômes. Il est possible que l'infection syphilitique crée une prédisposition splénique à l'érytrophagie, disposition qui, par la suite, évoluerait pour son propre compte, indépendamment de toute étiologie.

d) *Le facteur régional.* Nous rapprochons du facteur familial le facteur régional, car il semble bien que l'on puisse déjà tenter pour l'Ictère hémolytique un essai de répartition géographique.

Les pays où l'on observe le plus d'Ictère par hémolyse congénitaux sont dans l'ordre de fréquence les suivants :

Allemagne du Sud (GÄNNSLEN). Autriche (PASCHKIS). Suisse (ROCH, ASKANAZY et BAMATTER). Danemark (MEULENGRACHT). Angleterre (DAWSON OF PENN). Italie (MICHELI, FRUGONI, CECONI, DURANTE). Amérique du Sud (ESCUDERO et VARELA, MARANON).

5) LA DIATHESE CONSTITUTIONNELLE.

Depuis les travaux de GÄNNSLEN, de NÄGELI, de GUIZZETTI, de MEULENGRACHT, de FREYMAN, on sait que l'exaltation congénitale de la fonction hémodes-structrice n'est qu'une des manifestations d'un état constitutionnel particulier, familial et héréditaire, d'une diathèse constitutionnelle de dégénérescence.

Les éléments de cette diathèse ne sont donc pas à proprement parler des signes d'Ictère par hémolyse, mais ils acquièrent une grande valeur symptomatique et diagnostique parce que, en cherchant bien, on relève toujours dans un cas d'Ictère par hémolyse congénital la présence de l'un ou de plusieurs d'entre eux.

Ces signes diathésiques sont représentés, soit par

des troubles fonctionnels endocriniens — infantilisme (FRUGONI) — hypogénitalisme, — hypothyroïdie, — soit par diverses psychoses, soit, et ce sont là les cas les plus nombreux, par des altérations anatomiques des différents organes.

Parmi celles-ci les atteintes des os du crâne sont les plus fréquentes (GÄNNSLEN). Ce sont : l'*Oxycéphalie* (GÄNNSLEN, 1919), ou synostose prématurée des sutures coronaires avec asymétrie de la calotte crânienne. Un malade de BAMATTER avait la même déformation et son neveu également, bien que non atteint d'Ictère hémolytique —, la *Turricéphalie*, une malade de BENHAMOU avait été frappée de constater qu'elle ne trouvait plus de chapeaux à sa tête, — l'*Elargissement de la base du nez*, le *Prognathisme* (GÄNNSLEN). Toutes ces lésions contribuent à donner à la face cet aspect négroïde (TURMSCHÄDEL) décrit par GÄNNSLEN. Comme autres altérations squelettiques, la *poly et la syndactylie*.

Les atteintes de l'appareil oculaire et de ses annexes sont fréquentes : *Microphthalmie*, *Hétérochromie irienne*, *Cataracte*, *Amblyopie congénitale*, *Protrusion du globe*, *Strabisme*, *Epicanthus*, *Myopie excessive avec décollement rétinien*.

Egalement importantes sont les altérations de l'oreille externe et moyenne : les *Déformations de l'oreille externe avec adhérence du lobule*, la *Sclérose otitique avec otite moyenne chronique*.

Enfin, il faut savoir que les dermatoses chroniques sont des signes assez fréquents de la diathèse constitutionnelle : C'est ainsi qu'on rencontre chez

ces malades : *Eczéma chronique, Acné, Vitiligo, Naevi, Angiomes, Ulcus cruris.*

Il convient maintenant d'apprécier la valeur et la fréquence de ces signes diathésiques adjoints aux propres signes de l'Ictère hémolytique.

GÄNNSLEN dit qu'il les a tous rencontrés, mais MEULENGRACHT qui, au Danemark, a étudié 31 cas d'Ictère hémolytique, n'a rencontré que deux anomalies : un homme avait un genu valgum et sa fille du prognatisme. TROELL cite un cas avec troubles endocriniens évidents, c'est le seul fait de diathèse constitutionnelle qu'il ait constaté dans ses cas d'Ictère hémolytique. T. BECKMANN et B. JÄDERHOLM dans une contribution très documentée à l'étude de l'Ictère hémolytique en Suède rapportent qu'ils n'ont chez aucun des 97 membres de la famille qui comprenait 18 malades, trouvé un seul des signes de la diathèse hémolytique décrite par GÄNNSLEN. GÄNNSLEN, d'ailleurs, reconnaît que ces anomalies furent par lui, en partie retrouvées, en dehors de ses 105 ictériques, chez des malades présentant des affections diverses.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Nous passerons en revue les éléments de l'étude hématologique, dans l'ordre que nous avons adopté pour l'étude du Syndrome hémolytique.

1° LA FRAGILITÉ. — La diminution de la résistance

globulaire est le plus souvent notable. C'est dans l'ictère congénital que CHAUFFARD a pu mettre en évidence la fragilité du sang total. Ordinairement, l'hémolyse débute dans une solution dont le taux oscille entre 7 et 8 pour 1.000. La courbe d'hémolyse est donc anormalement allongée. Les hématies déplasmatisées sont plus fragiles encore.

Et cependant, même dans l'ictère hémolytique constitutionnel, il est des cas d'où la fragilité est exclue. GREPPI et RIETTI en ont récemment apporté un exemple.

2° L'ANÉMIE. — La diminution du nombre des globules est nette. Elle n'est pas ordinairement bien marquée dans l'ictère hémolytique constitutionnel. Le chiffre le plus souvent noté oscille autour de 3 millions. Cependant, au cours des poussées, quand augmentent la splénomégalie et l'ictère, l'anémie s'accuse davantage et la formule sanguine peut alors donner une image de pseudo-anémie pernicieuse.

3° *La Microsphérocytose.* — Les hématies sphériques à diamètres égalisés et réduits sont considérées depuis les travaux de NÄGELI comme un stigmate hématologique important de la diathèse hémolytique. Ces hématies en bille ont un diamètre variant de $5\ \mu$ 89 à $7\ \mu$ 24.

4° *Le Chiffre des globules blancs* est tantôt normal, tantôt augmenté. On l'a vu arriver à 40.000.

5° *La réaction plastique.* — C'est dans l'ictère hémolytique constitutionnel que les processus de réparation sanguine sont les plus nets et les plus

intenses. L'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie, sont très marquées. On remarque abondance d'hématies nucléées, de myélocytes. Mais c'est encore ici l'*hyperréticulocytose* qui, au milieu de ces images sanguines, émerge comme le signe le plus évident de la réaction de défense contre l'anémie. Les chiffres de 10 à 30 % au lieu de 0,2 à 1,5 % sont les plus souvent retrouvés. Et même le processus de réparation sanguine peut s'exalter à un degré tel que le chiffre des réticulocytes atteigne 60 % d'hématies. Ici encore, cette manifestation réactionnelle contre l'anémie hémolytique peut être mise en évidence par les biopsies de moelle osseuse, en ayant recours soit à la ponction des os longs, soit à la méthode de réticulocytose adrénalinique.

6° *La libération pigmentaire.* — L'hyperbilirubinémie indirecte donne également dans l'ictère hémolytique constitutionnel ses chiffres les plus hauts. Des taux de 10 à 15 unités VAN DEN BERGH sont habituels.

7° *Le taux des graisses du sang.* — Dans l'ictère hémolytique, le taux de la Cholestérine et des graisses totales est diminué alors que dans les ictères par hépatite, il est notablement augmenté. DAWSON or PENN donne de cette diminution de remarquables exemples (observations sur les membres de la famille TOPE). Ces faits semblent confirmer les conclusions de FRENCKELL et NERKLUDOW qui, ayant montré dans un récent travail expérimental le parallélisme de la résistance globulaire et de la

cholestérinémie, n'ont pas hésité à établir une relation de cause à effet entre l'hypocholie sanguine et la fragilité.

FORMES CLINIQUES DE L'ICTERE HEMOLYTIQUE CONSTITUTIONNEL

Les variations du tableau clinique de l'ictère hémolytique constitutionnel portent soit sur le degré de *gravité* de l'affection, soit sur l'absence d'un ou plusieurs éléments du tableau, soit sur la prédominance d'un ou de plusieurs signes.

Nous étudierons donc successivement les :

Formes cliniques suivant le degré de gravité.

Formes cliniques pauci-symptomatiques.

Formes cliniques suivant la prédominance d'un signe.

— SUIVANT LE DEGRÉ DE GRAVITÉ, on distingue des *formes aiguës* qui sont, en réalité, des attaques d'anémie hémolytique aiguë et des *formes subaiguës* qui ne sont que des poussées d'hyperhémolyse un peu plus marquées qu'à l'ordinaire.

Les crises aiguës d'anémie hémolytique débutent brusquement par de la pâleur et des vomissements. La jaunisse n'a pas le temps d'apparaître que le malade est emporté. Ainsi, S. TOPE, cité par DAWSON OF PENN qui, à trois ans et demi, mourut brusquement d'anémie suraiguë.

Ces crises aiguës sont heureusement rares, mais

dès qu'elles se manifestent, la mort est inévitable. Or, le plus souvent, la brutalité du début n'est qu'apparente; en effet, une hyperbilirubinémie élevée, une hyperréticulocytose notable avec un chiffre de globules rouges qui reste bas, malgré un effort sérieux de réparation sanguine, tels sont les signes qui doivent faire craindre une recrudescence de la spoliation globulaire et imposer d'urgence la splénectomie. C'est ainsi que dans la même famille TOPE, un jeune garçon de 8 ans, P. TOPE échappa, par l'opération, à une crise d'anémie particulièrement grave.

Les formes subaiguës sont représentées par des cas dans lesquels les crises hémolytiques sont rapprochées et plus intenses qu'à l'ordinaire. Chaque crise de déglobulisation provoquée par le moindre froid s'accompagne d'un tableau inquiétant fait de pâleur, de nervosité, d'angoisse.

LES FORMES PAUCI-SYMPTOMATIQUES sont caractérisées par l'absence d'un ou plusieurs symptômes. Elles ont été peu étudiées, mais le nombre de leurs cas décrits s'accroît journellement grâce aux progrès du diagnostic hématologique qui permet de dire : hémolyse, alors même que l'ictère, la splénomégalie, la fragilité sont absents du tableau (GREPPI et RIETTI).

— FORMES CLINIQUES SUIVANT LA PRÉDOMINANCE D'UN SIGNE.

Leur étude est riche en enseignements et confère

à la conception d'un diagnostic hématologique basé surtout sur l'hyperbilirubinémie et l'hyperméridocytose, une singulière valeur.

C'est, en effet, grâce à ces deux éléments de diagnostic que l'on peut rattacher à l'ictère hémolytique constitutionnel certains *états anémiques* simulant l'anémie pernicieuse, certaines *splénomégalias* simulant la maladie de BANTI, certaines *hémoglobinuries* n'ayant rien de commun avec l'hémoglobinurie paroxystique essentielle ou l'hémoglobinurie palustre, et enfin certaines *hémosidérinuries*.

Longtemps confondues avec les affections qu'elles simulent, ces formes cliniques, qui en ont été séparées par l'étude suivie, *presque quotidienne* de la bilirubinémie et de la réticulocytose, s'en éloignent par des caractères différentiels cliniques et hématologiques dont l'étude trouvera mieux sa place au chapitre du diagnostic différentiel de l'ictère hémolytique constitutionnel.

EVOLUTION

La diathèse hémolytique persiste toute la vie. Tant que la rate demeure, les accidents et les complications de l'état hémolytique peuvent se manifester subitement et gravement.

1) EVOLUTION BÉNIGNE. — Pendant de nombreuses années, sans aucun incident, le malade atteint d'ictère hémolytique constitutionnel peut mener une vie normale. Il est, suivant l'expression de CHAUF-

FARD « plus ictérique que malade ». Ces sujets sont malgré tout des gens à activité et à résistance forcément diminuées et qui peuvent sous l'influence du moindre accident (grippe, fatigue) être en proie à l'un des accidents, à l'une des complications de la diathèse hémolytique.

II) LES ACCIDENTS DE L'ÉVOLUTION.

1) *Les poussées douloureuses de l'hypochondre gauche.* — Ce sont des douleurs spléniques qui surviennent au moment des poussées d'hémolyse. La douleur irradie vers l'épigastre et s'accompagne d'une sensation d'angoisse. En même temps augmentent le volume de la rate et la teinte de l'ictère.

2) *Les poussées douloureuses vésiculaires.* Elles ont été étudiées par MINKOWSKI, EPPINGER, MOSSE, GÄNNSLEN, WERTHEMANN. Très fréquentes, elles représentent souvent le premier événement de l'histoire pathologique comme il arriva pour 4 des 14 malades de DAWSON OF PENN. Il s'agit de véritables coliques vésiculaires ou cholédociennes par migration d'un calcul pigmentaire. Souvent, ces coliques vésiculaires ont été assez intenses pour en imposer pour une cholécystite et entraîner une intervention sur les voies biliaires. D'ailleurs, ces obturations du tractus biliaire peuvent, bien que partielles et transitoires, se compliquer d'angiocholite. Elles aggravent alors considérablement le pronostic. 2 des malades de DAWSON OF PENN moururent d'une angiocholite pigmentaire. A ces moments, un ictère par rétention peut se superposer à l'ictère par

hémolyse. Les pigments et les sels apparaissent dans l'urine. La réaction de VAN DEN BERGH devient directe.

3) *Les poussées de déglobulisation.* — Ces attaques d'anémie par hémolyse représentent le mode typique d'évolution de la maladie. Elles sont aussi la complication la plus redoutable de l'état hémolytique. Elles peuvent, en effet, entraîner très rapidement la mort. Il est impossible de dire sous quelles influences ces poussées se produisent. Le froid, la fatigue, les émotions ont une action favorisante certaine.

Le tableau clinique est, au fond, le même que celui de la forme où prédomine l'anémie, avec la gravité en plus. Des 12 décès de DAWSON OF PENN, 8 moururent d'anémie hémolytique aiguë.

4) *Affections intercurrentes.* — Il est superflu d'insister sur la grande sensibilité des malades atteints d'ictère hémolytique vis-à-vis des infections intercurrentes et surtout de la tuberculose pulmonaire.

CHAPITRE IV.

Le Diagnostic différentiel

1) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU SYNDROME ICTERE HEMOLYTIQUE : DIAGNOSTIC AVEC L'ICTERE PAR RETENTION

En principe, l'évidence des signes de destruction sanguine : urobilinurie, matières hypercolorées, fragilité, hyperbilirubinémie, hyperréticulocytose ainsi d'ailleurs que l'absence de signes de rétention biliaire, différencient suffisamment l'ictère hémolytique de l'ictère par rétention.

Cependant, au cours des épisodes de coliques vésiculaires par obturation partielle ou totale des voies biliaires par un calcul pigmentaire, des signes de rétention biliaire peuvent se manifester et se surajouter à ceux de l'ictère par hémolyse.

Si l'on voit le malade en pleine crise, l'erreur peut être assez facilement commise ; et on a opéré pour cholélithiase des malades chez lesquels une histoire d'hyperhémolyse débutait par une crise

douloureuse de l'hypochondre droit dûe à des concrétions pigmentaires intra-vésiculaires.

Dans ces cas, la persistance d'un ictère malgré le drainage médical ou chirurgical des voies biliaires met sur la voie du diagnostic qui s'affirme si l'on pense à rechercher les éléments du syndrome hémolytique.

On s'apercevra facilement que :

L'Ictère par rétention, cholurique, s'accompagne *d'augmentation de la résistance globulaire*, d'un *faible chiffre de réticulocytose*, et d'un *fort taux de cholestérine*, alors que l'Ictère hémolytique, acholurique, s'accompagne d'une diminution de la résistance, d'une hyperréticulocytose, et d'un taux de cholestérine le plus souvent bas et surtout d'un taux élevé de bilirubinémie de type indirect.

II) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES ICTERES HEMOLYTIQUES ACQUIS

Les Ictères hémolytiques Acquis ont des signes cliniques et hématologiques communs qui leur viennent de leur caractère acquis et des signes différentiels qui leur viennent de leurs étiologies diverses.

D'où le double aspect de l'étude de leur diagnostic différentiel :

1^o Diagnostic du caractère acquis ou Diagnostic différentiel entre Ictère Acquis et Ictère Constitutionnel.

2° Diagnostic des Ictères Acquis entre eux.

1° ICTÈRE ACQUIS OU ICTÈRE CONSTITUTIONNEL ?

Sans doute l'Ictère Constitutionnel se caractérise suffisamment par la notion de familialité, par la notion de diathèse hémolytique par l'absence d'étiologie ; — sans doute, l'Ictère Acquis s'affirme par l'absence de tout facteur familial ou constitutionnel et par la présence dans les antécédents d'une affection responsable. Cependant, on peut se demander si, en dehors des notions d'*Etiologie* pour l'un, de *Constitution* pour l'autre, il existe des moyens de différencier l'Ictère Acquis de l'Ictère Constitutionnel.

En d'autres termes, le caractère acquis imprime-t-il à l'Ictère Hémolytique Acquis une allure clinique et hématologique spéciale ? Existe-t-il un *Syndrome hémolytique acquis* ?

A une question pareillement posée, il semble que l'on peut répondre par l'affirmative. Les variations cliniques que sa nature acquise impose à l'affection, portent surtout sur l'*anémie*, la *libération pigmentaire*, la *fragilité*.

L'*Anémie de l'Ictère Acquis* est considérable. Cliniquement, elle se manifeste par une pâleur intense. Ces malades sont « plus pâles qu'ictériques » avec asthénie marquée.

La déglobulisation est nette, abaissant jusqu'à 1 million le chiffre des globules rouges, procédant par crises graves.

La réaction plastique est plus considérable. Le

chiffre des réticulocytes est plus élevé que dans l'ictère congénital.

La libération pigmentaire se traduit régulièrement par une hyperbilirubinémie plus élevée que celle de l'ictère congénital. Elle oscille généralement autour de 8 à 10 unités VAN DEN BERGH.

La *Fragilité* est assez peu considérable, le plus souvent, elle ne s'extériorise que par le procédé des hématies déplasmatisées alors que dans l'ictère congénital la fragilité est évidente même sur le sang total.

Autoagglutination des hématies. — Signalons enfin comme dernier caractère différentiel, un fait qu'on n'a décrit que dans l'ictère hémolytique et tout cas jamais dans l'ictère congénital, c'est le phénomène de l'auto-agglutination des hématies.

Les hématies du malade, mises en contact dans un verre de montre avec une goutte du sérum du malade se rassemblent à la surface du sérum en une pellicule très nette.

Ainsi, on pensera plutôt à l'ictère acquis en présence d'une ANÉMIE CONSIDÉRABLE, avec HYPERRÉTICULOSE notable, d'une LIBÉRATION PIGMENTAIRE importante se manifestant par un taux élevé de BILIRUBINÉMIE INDIRECTE, d'une FRAGILITÉ PEU IMPORTANTE, et enfin du PHÉNOMÈNE D'AUTO-AGGLUTINATION DES HÉMATIES.

2° DIAGNOSTIC DES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES ACQUIS ENTRE EUX.

En réalité, il s'agit là plutôt d'un diagnostic étio-

logique que d'un diagnostic différentiel. L'étiologie infectieuse ou parasitaire n'imprime pas, en effet, au syndrome de l'Ictère hémolytique acquis des variations suffisantes pour que ces derniers se puissent distinguer entre eux autrement que par les signes de l'*Affection causale*, ou les résultats de l'*Epreuve thérapeutique*.

a) LES SIGNES DE L'AFFECTION CAUSALE. — Nous ne reviendrons pas dans ce chapitre sur ce que nous avons dit à propos du diagnostic positif des Ictères hémolytiques Acquis. Nous ne ferons que fixer les signes de l'affection causale qui permettent de rendre positive la recherche d'une étiologie .

Ainsi, les *Ictères Acquis symptomatiques d'une infection aiguë* (Pneumonie, Streptococcémie, Septicémie à *Perfringens*, Typhoïde) seront assez facilement rapportés à leur cause par les techniques habituelles de diagnostic bactériologique : analyses des sécrétions, Hémocultures et séro-diagnostic.

Les *Ictères Hémolytiques syphilitiques* s'ils sont nettement caractérisés comme acquis se reconnaîtront par l'étude des antécédents, la réaction de Bordet-Wassermann, l'existence des stigmates de vérole. Enfin, le moyen peut-être le plus efficace pour caractériser l'origine syphilitique secondaire d'un Ictère Acquis est représenté par l'épreuve thérapeutique dont nous préciserons au chapitre du Traitement par les indications.

Enfin, dans l'*Ictère Acquis symptomatique d'un paludisme*, le tableau des signes de l'affection causale est assez net : l'Ictère Acquis paludéen s'installe, en effet, chez des hommes jeunes qui, quel-

ques mois auparavant, avaient eu un paludisme sévère incomplètement guéri par la quinine et qui avaient pendant plusieurs mois cessé de se faire soigner.

Signalons que ces malades n'ont en général pas de fièvre et que leur sang ne contient presque jamais d'hématozoaires.

Ici encore, l'épreuve thérapeutique doit être tentée et le traitement quinique est dans l'ictère hémolytique d'origine palustre à la fois moyen de diagnostic et agent de guérison.

Dans les *Ictères d'origine parasitaire*, la recherche des œufs dans les selles est certes un temps de l'examen du malade à ne pas négliger. Cependant souvent, seule l'épreuve thérapeutique aux anthelminthiques permettra de faire le diagnostic.

Enfin, dans les Ictères symptomatiques d'une *intoxication, d'une lésion viscérale*, les manifestations de l'affection responsables sont, en général, suffisamment évidentes pour que le diagnostic en soit aisé.

b) L'ÉPREUVE THÉRAPEUTIQUE : Son étude détaillée trouvera mieux sa place au Chapitre du TRAITEMENT.

III) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'ICTERE HEMOLYTIQUE CONSTITUTIONNEL

Quand on a décelé un syndrome d'hyperhémolyse, quand par une enquête étiologique (recherches des infections aiguës ou subaiguës, des œufs de parasites, des altérations viscérales) menée avec soin, la genèse de ce syndrome hémolytique semble résider plus dans une atteinte constitutionnelle que dans une intervention extérieure, il reste encore, pour le caractériser comme tel, à séparer l'ictère hémolytique constitutionnel de certaines affections connexes qui partagent avec lui quelques signes cliniques et hématologiques.

Ces différenciations ont un intérêt évident. En effet, elles apportent en faveur de l'existence de l'Ictère Constitutionnel des arguments qui permettent d'affirmer celui-ci sans qu'aucune ambiguïté soit permise.

De plus, non seulement elles imposent l'application de la splénectomie, mais encore elles permettent d'apprécier sainement les résultats opératoires en n'inscrivant à l'actif de cette sanction thérapeutique que des cas strictement caractérisés d'Ictère Hémolytique Constitutionnel.

Aussi, est-il nécessaire d'étudier les similitudes et les différences que l'Ictère Hémolytique Constitutionnel offre avec :

- 1) L'ANÉMIE PERNICIEUSE DE BIERMER.
- 2) LES SYNDROMES DE VON JACKSH-LUZET.

- 3) LES SPLÉNOMÉGALIES DU TYPE BANTI.
- 4) LES HÉMOGLOBINURIES.
- 5) LES ETATS HÉMORRAGIPARES.
- 6) LA SPLÉNOMÉGALIE HÉMOLYTIQUE.

1° ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET ANÉMIE PERNICIEUSE DE BIERMER.

Similitudes

Anémie pernicieuse simulant l'ictère hémolytique. — Il existe des *formes ictériques* de l'Anémie de Biermer; SYLLABA, CHAUFFARD et LAEDERICH l'ont montré. Elles sont caractérisées par un chiffre élevé de Bilirubine sanguine.

Ictère Hémolytique simulant l'Anémie Pernicieuse. — Il existe des *Formes anémiques* de l'Ictère hémolytique récemment étudiées par MICHEL, MUSANTE, CHABROL et BÉNARD, FRUGONI. Elles sont caractérisées par une anémie très marquée, une jaunisse assez peu apparente et une image sanguine grossièrement semblable à celle d'un Biermer.

Formes splénomégatiques. — Les travaux de SANTUCCI ont contribué à rattacher à l'anémie pernicieuse des états anémiques avec splénomégalie et métaplasie myéloïde splénique déjà connus sous les noms d'Anémie Splénomégatique de STRÜMPELL, d'Anémie Pernicieuse Splénomégatique de PENDE. Ces cas sont au vrai assez grossièrement semblables à l'Ictère hémolytique. Mais ils démontrent surabondamment que la splénomégalie ne saurait cons-

tituer un caractère différentiel entre l'Ictère Hémolytique et l'anémie de BIERMER, car ils sont en réalité très aisément séparés de la maladie de MIN-KOWSKI-CHAUFFARD.

Différences

1) *La formule sanguine*, malgré des analogies superficielles, est profondément différente de celle de l'anémie pernicieuse. On ne retrouve en effet dans l'anémie pernicieuse, aucun des deux grands caractères de l'Ictère hémolytique : la *Microcytose* et l'*Hyperréticulocytose*.

Dans l'anémie de BIERMER, les hématies sont plutôt de grande taille ; la plupart d'entre elles dépassent $7 \mu 5$. La microcytose de l'ictère hémolytique s'oppose donc à la macrocytose de l'Anémie de BIERMER. L'*Hyperréticulocytose* de l'ictère s'oppose aussi au faible taux de granulocytes trouvés dans l'anémie de BIERMER, non traitée par la cure de WHIPPLE.

2) *La Fragilité*. — Bien que la fragilité des hématies ne soit pas constante dans l'Ictère par hémolyse, il est évident que la découverte d'une diminution de la résistance affirme le diagnostic d'ictère hémolytique et exclut celui d'anémie de BIERMER, affection où la résistance globulaire est toujours normale.

3) *La ponction de rate*. — Dans l'Ictère hémolytique, l'allure du frottis est assez semblable à celle d'un frottis de rate normale. Dans l'anémie de BIER-

MER on y trouve et des mégalo blastes et des mégalo cytes hyperchromes.

4) *La ponction de la moelle.* — ESCUDERO et VARELA ont bien montré la différence essentielle entre la moelle mégalo blastique de l'anémie pernicieuse et celle normo blastique de l'Ictère Hémolytique.

5) *L'épreuve de réticulocytose adrénalinique,* équivalente des deux précédentes, met bien en évidence le caractère important de la chasse réticulocytaire de l'Ictère hémolytique et celui minime de celle de l'anémie pernicieuse.

6) *Les résultats de la cure de WHIPPLE* enfin apportent au diagnostic leur contribution : l'administration de foie de veau n'influence en aucune façon le chiffre des réticulocytes et la bilirubinémie de l'Ictère hémolytique, alors que la pluie de réticulocytes du huitième jour, et la chute de taux de la bilirubinémie indirecte qui lui est contemporaine sont des phénomènes qui signent indiscutablement la nature Biermérienne d'une anémie.

En résumé, l'Ictère hémolytique présente dans toutes ses formes avec l'ANÉMIE de BIERMER des différences sémiologiques fondamentales, différences de nature, qui s'accusent quelles que soient les analogies apparentes, si l'on a soin de fonder son opinion sur l'étude de la libération pigmentaire par le procédé de la Bilirubinémie indirecte, et sur celle de la réaction plastique mise en évidence par les ponctions d'organes et par l'épreuve de réticulocytose adrénalinique.

2) ICTÈRE CONSTITUTIONNEL ET SYNDROMES DE VON JACKSH-LUZET

1) CHEZ L'ENFANT.

L'Ictère hémolytique peut simuler l'anémie pseudo-leucémique du nourrisson si son apparition est précoce, si la coloration des téguments est discrète, si l'anémie très marquée s'accompagne d'une vive réaction de la moelle osseuse.

Cependant, la crise de déglobulisation par hémolyse est rarement de longue durée. L'état général est moins touché.

Dans l'anémie de VON JACKSH LUZET, la résistance globulaire est normale, ainsi que le taux de bilirubine sanguine.

Dans cette affection également, le chiffre des leucocytes est constamment élevé alors qu'il est normal ou abaissé dans l'Ictère hémolytique.

Enfin, dans l'Ictère hémolytique, l'épreuve du traitement anti-syphilitique a un résultat plutôt défavorable, tandis qu'elle peut, dans l'anémie de VON JACKSH LUZET être suivie d'une guérison.

II) CHEZ L'ADULTE.

Sous le nom de Syndromes de VON JACKSH LUZET de l'adulte, on sait que l'on désigne à l'heure actuelle des états leucémiques vrais, susceptibles d'amélioration passagère par la radiothérapie. On comprend que le diagnostic entre eux et l'Ictère Hémolytique Constitutionnel ne saurait se poser.

3) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET SPLÉNOMÉGALIES DU TYPE BANTI

Similitudes

Qu'un Ictère Congénital s'offre avec une jaunisse et une anémie peu apparentes, un processus de réparation sanguine satisfaisant, une splénomégalie importante qui émerge du tableau clinique, et la confusion entre Ictère hémolytique et maladie de BANTI peut être commise.

Différences

1) *Le facteur familial.* — Les cas dans lesquels la constatation d'antécédents familiaux d'Ictère hémolytique vint confirmer un diagnostic hésitant, sont déjà assez nombreux. Nul doute qu'ils ne se multiplient encore grâce à la connaissance de jour en jour plus nette et plus complète des différents éléments du diagnostic et de ceux de la diathèse familiale et constitutionnelle. DAWSON OF PENN, — DEBRÉ, LAMY et BAUDRY en ont rapporté des exemples typiques.

Un enfant observé par E. BENHAMOU et reconnu par lui comme atteint d'Ictère hémolytique avait tour à tour été soigné pour splénomégalie palustre, anémie splénique de type BANTI, splénomégalie primitive.

2) *La formule sanguine.* — Dans la formule sanguine, les différences portent surtout sur le chiffre des réticulocytes qui est bas dans la splénomégalie de BANTI et très haut dans l'Ictère hémolytique.

De plus, les syndromes de BANTI s'accompagnent en général de leucopénie et d'hypoplaquettose.

3) *La fragilité des hématies* est nulle ou modérée dans les splénomégalias de type BANTI, et le plus souvent élevée dans l'Ictère Hémolytique.

4) *La mesure de la Bilirubinémie* ne donne jamais dans les Syndromes de BANTI que des chiffres de 2 à 4 unités VAN DEN BERGH, alors qu'on sait les hautes valeurs que peut prendre la Bilirubinémie indirecte chez les malades atteints d'Ictère Hémolytique.

5) *La spléno-contraction à l'adrénaline.* —

On sait que la rate, dans les syndromes de BANTI est peu contractile. Aussi, la pauvreté de la chasse globulaire est-elle un excellent signe différentiel entre les syndromes de BANTI et l'ictère par hémolyse.

6). *L'évolution.* — En dernier ressort, le diagnostic peut être tranché par l'étude de l'évolution. Dans les syndromes de BANTI, on assiste, au bout de quelques mois, à la constitution d'un syndrome de cirrhose hépatique dont le signe le plus précoce est l'apparition d'une épreuve radiologique négative d'hépto-contraction à l'adrénaline. Rien de pareil dans les Ictères par Hémolyse, au cours desquels le foie n'est jamais touché par aucun processus de cirrhose.

4) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET HÉMOGLOBINURIES

Similitudes

Il existe des Ictères hémolytiques compliqués

d'hémoglobinuries. CHAUFFARD et TROISIER, GILBERT et CHABROL, VAN DEN BERGH, BETTMANN et dernièrement, BENHAMOU en ont rapporté des exemples. STIEFFEL a voulu dans sa thèse, rapprocher de l'Ictère par Hémolyse, l'hémoglobinurie paroxystique à frigore. MARCHIAFAVA et NAZARI ont décrit un cas d'anémie hémolytique avec hémoglobinurie et hémosidérinurie.

Différences

Cependant, ici encore, les différences sont nettes. Il existe certainement des cas d'Ictère par hémolyse s'accompagnant d'hémoglobinuries. MARCHIAFAVA et NAZARI, MICHELI l'ont bien montré. Mais ces cas ne représentent pas une forme de transition entre les syndromes hémolytiques et l'hémoglobinurie à frigore. En effet, qu'il s'accompagne ou non d'hémoglobinurie, un Ictère Hémolytique comporte :

- 1) une fragilité globulaire augmentée,
- 2) une indépendance totale vis-à-vis du froid,
- 3) l'absence du phénomène de DONATH et LANDSTEINER.

Il semble donc bien que l'hémoglobinurie qui peut accompagner certains ictères par hémolyse ne soit pas de même nature que celle de l'hémoglobinurie paroxystique. Rien donc ne semble justifier le rapprochement des deux affections.

5) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET SYNDROMES HÉMORRAGIPARES

Similitudes

L'association à l'Ictère hémolytique d'hémorra-

gies cutanéomuqueuses, de purpura, pose la question des points communs entre les syndromes hémolytique et homogénique. FRUGONI a décrit un cas d'ictère hémolytique avec hémogénie. BENHAMOU a constaté dans un cas d'ictère hémolytique l'abaissement du chiffre des plaquettes et l'altération qualitative de celles-ci :

Différences

Il est toutefois superflu d'insister sur les différences que la clinique et l'hématologie accumulent entre les syndromes hémolytique et hémogénique. Il est seulement possible que l'association de celui-ci à celui-là se manifeste chaque fois qu'à l'exagération de la fonction hémdestructrice, la rate surajoute l'intensification de son pouvoir plaquetolytique.

6) ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET SPLÉNOMÉGALIE HÉMOLYTIQUE

Il a toujours été très difficile de s'entendre sur la valeur exacte du terme de *splénomégalie hémolytique*. Pour les uns, en effet, cette désignation englobait des cas où l'hémolyse pathologique était exclusivement due à la rate. Pour d'autres, il s'agissait d'une affection n'ayant avec la maladie de MIN-KOWSKI-CHAUFFARD qu'un seul point commun : la destruction exagérée des globules rouges. Pour prendre position dans le débat, il convient avant tout de résumer les arguments des auteurs :

Le créateur du terme de splénomégalie hémolytique est GUIDO BANTI, qui, sous ce nom, décrit des cas de *grosse rate exclusivement responsable de symptômes d'hyperhémolyse*. Un peu plus tard, le même auteur, sous le même nom, décrit un cas identique mais avec résistance globulaire normale. L'année suivante, BANTI publie sous la désignation de *splénomégalie hémolytique anhémostoiétique* un cas d'hémolyse pathologique sans signe de régénération sanguine. Après les travaux d'AUBERTIN, ADLER, GREPPI, on désigna par splénomégalie hémolytique des cas tardifs d'ictère hémolytique non accompagnés de fragilité. Plus tard, en 1927, AUBERTIN dans l'article : Pathologie de la Rate, du Traité de Médecine de WIDAL, substitue à ce terme celui d'*Anémie Splénique Hémolytique*. Pour AUBERTIN, l'anémie splénique se caractérise par trois particularités : l'absence de fragilité, l'absence de tout signe de réparation sanguine, la fréquence des hémorragies gastriques quelquefois mortelles.

Cependant, malgré la netté de tels caractères, la confusion entre la Maladie de MINKOWSKI-CHAUFARD et l'anémie splénique hémolytique a été souvent relevée. En effet, il existe des Ictères hémolytiques à résistance globulaire normale, dans lesquels l'effort sanguin régénérateur peut être très réduit, surtout lors des poussées d'anémie aiguë. On sait également que l'association des hémorragies à un Ictère par hémolyse, sans être très fréquente, n'est pas une rareté.

Force nous est donc de chercher d'autres caractères différentiels. Trouverons-nous ceux-ci dans :

— L'apparition tardive chez l'adulte, en dehors de toute condition de familialité,

— Le caractère minime de la réticulocytose ?

Assez souvent, en effet, l'anémie splénique apparaît chez l'adulte en cas isolés « sporadiques » (BEN-HAMOU), avec mutité complète de l'enquête familiale, sans que chez le malade ou chez l'un quelconque des consanguins on ne trouve de signes de la diathèse hémolytique de NOEGELI-GÄNNSLEN.

Il est également exact que la réticulocytose et la bilirubinémie de l'anémie splénique sont loin d'atteindre les valeurs qu'on leur connaît dans les ictères par hémolyse.

Mais ce sont là des caractères négatifs, dont la valeur est toujours discutable. En effet, si difficile peut être l'enquête familiale, si intermédiaires entre l'une et l'autre affection peuvent être les valeurs de bilirubine sanguine et d'hyper-réticulocytose que la confusion risque malgré tout de s'établir.

Ce qu'il faut alors, c'est une épreuve *qualitative*, permettant, dans les cas douteux, de faire une différenciation nette et rapide. Cette épreuve nous est fournie par les résultats de la *spléno-contraction à l'adrénaline* qui est *constamment négative* dans les cas qu'on range sous la rubrique : anémie splénique hémolytique.

Ainsi l'affeciton la plus voisine cliniquement et hématologiquement des ictères hémolytiques arrive à s'en différencier nettement si l'on prend soin de procéder à toutes les recherches capables d'éclairer le diagnostic.

CHAPITRE V

Anatomie Pathologique

Les altérations anatomiques de l'Ictère par hémolyse reflètent au même titre que les signes cliniques, la lutte constante entre les forces rivales de destruction et de réparation globulaires. Et bien que ces lésions semblent au premier abord présenter une grande variété d'aspects, on peut, sans faire violence à la réalité anatomique, les ranger dans deux groupes essentiels :

- Altérations du Système Réticulo-Endothélial,
- Transformations au niveau des organes hématopoïétiques.

Partout où il y a des éléments du Système Réticulo-Endothélial, il est bien rare de ne pas trouver de figures d'hémodestruction. Partout où il existe du Système sanguiformateur, il est bien rare sauf pour la rate et le foie de ne pas trouver de réaction érythropoïétique.

Ainsi, malgré la diversité apparente des lésions la multiplicité des organes atteints, on peut dire que l'ensemble des altérations anatomiques de l'Ic-

tière par hémolyse n'est que le reflet d'une viciation de fonctions.

HISTORIQUE

MINKOWSKI, en 1900, inaugura l'étude anatomique en même temps que le chapitre clinique. Il avait insisté surtout sur l'imprégnation pigmentaire et sur l'hypertrophie de la rate. CASTAIGNE, en 1906, décrivit la sidérose du foie. En 1908, VAQUEZ et AUBERTIN donnaient des lésions une description assez complète. La rate, volumineuse, pesant 850 grammes était pleine de sang avec des sinus dilatés, avec accumulation des hématies dans les cordons de Billroth. Pour différencier ces rates des rates cardiaques, les auteurs créèrent le terme de « congestion de Billroth ». VAQUEZ et AUBERTIN décrivaient également au niveau de la rate des figures de macrophagie. Le foie n'était atteint ni de cirrhose ni d'angiocholite mais présentait une sidérose marquée qui se retrouvait au niveau des reins. La moelle osseuse était en reviviscence manifeste.

OETTINGER, en 1908, décelait dans la paroi des sinus de nombreux macrophages bourrés de *pigment ocre*. Pour le foie, même surcharge pigmentaire. Pour la moelle, même aspect de rénovation embryonnaire. La vésicule contenait des calculs brunâtres d'origine nettement pigmentaire.

GANDY et BRÛLÉ, en 1909, à l'occasion de l'autopsie du malade de LE GENDRE et BRÛLÉ décrivirent le même tableau, mais en insistant sur ce que le pigment ocre du foie ne donnait pas les réactions du fer.

Par la suite, les travaux s'accumulèrent, et, dans leurs grandes lignes, les résultats de GUIZZETTI (1912), TILLESTON et GRIFFIN, MICHELI, WIDAL et JOLTRAIN, NEUMANN et LUBARSCH (1928) donnèrent des conclusions à peu près concordantes. Citons enfin la récente et complète étude anatomopathologique de BAMATTER.

LA RATE.

De très nombreux travaux ont contribué à fixer la morphologie anatomique et histologique de la rate. Ce sont surtout ceux de GUIZZETTI, EPPINGER, OETTINGER, ROSENBERG, PEI, HEILMANN, WERTHEMANN qui ont permis de donner des lésions le tableau suivant :

MACROSCOPIE. — La rate est augmentée de volume, de consistance, de poids (700 à 1.900 gr.). Elle est d'apparence foncée avec quelquefois des tâches brunâtres — pseudo-mélaniques (BAMATTER) — des plaques de sclérose ou des infarctus superficiels répandus sur sa surface. Très souvent, des voiles d'adhérences la recouvrent, la rattachant le plus souvent au diaphragme, au pancréas, ou renforçant le ligament gastro-splénique. Ces adhérences sont très vascularisées.

A LA COUPE, la capsule est épaisse, brunâtre. La pulpe est rouge, foncé, framboisée, avec souvent des îlots bruns surtout sous-capsulaires. Les follicu-

les sont petits. La coupe donne avec le sulfure d'ammonium une coloration noire.

MICROSCOPIE.

1) *Les frottis.*

Les frottis montrent de nombreuses hématies sans microcytes ni mégaloctes, mais de nombreuses cellules chargées de pigment brun.

2) *Les coupes.*

a) *Follicules.* — Ceux-ci sont, en général, diminués de volume, mais offrent peu de lésions histologiques. Leur périphérie est parfois bordée d'une fine couronne de pigment brun ;

b) *Pulpe.* — Le réticulum est intact mais bourré de globules rouges qui paraissent intacts avec les colorants de Dominici. Les cellules réticulaires contiennent du pigment. Les veines apparaissent comme des fentes tapissées d'un épithélium assez haut (BAMATTER).

c) *Sinus.* — Ils sont collabés comme l'ont montré VAQUEZ, GIROUX et AUBERTIN et bourrés d'hématies (congestion de Billroth). Leur épithélium est également très développé et la majeure partie de ses cellules renferme du pigment.

d) *Foyers sidéro-fibreux ou Nodules de GANDY-GAMNA.* — On retrouve souvent dans les rates d'ictère hémolytique des aires fibreuses denses avec peu de noyaux et des vaisseaux embryonnaires entourés d'un manchon d'hemosidérine. Décrits par GANDY et GAMNA, par CHRISTELLER, LUBARSCH, PUSKEPPELIES, EPPINGER, GÄNNSLER, NICOD, SIEGMUND, SCHMINKE, WERTHEMANN dans l'ictère hémolytique.

les Cirrhoses hépatiques, le Foie ficelé, les oblitérations portales, ils représentent pour DAWSON OF PENN des lésions dûes à un ralentissement circulatoires dans la rate.

Les nodules de GANDY-GAMNA offrent, dans l'ictère hémolytique la particularité d'être littéralement bourrés de grains d'hemosidérine. (BAMATTER); on retrouve, en effet, le pigment :

- 1) en grains dans les cellules du stroma,
- 2) en traînées imprégnant les fibres collagènes.

3) en boules colorées en bleu par la méthode de TURNBALL et PERLS. A la surface de ces boules serpentent des filaments ondulés à double contour, à allure pseudo-mycélienne, appelés pour cette raison « champignons fantômes ».

Ces incrustations ferrugineuses ramifiées en filaments pseudo-mycéliens sont interprétées soit comme des filaments de fibrine imprégnée de pigment (LANGERON), soit comme des fibres collagènes hyalinisées avec incrustation ferrugineuse (GAMNA, STRENBURG). ASKANAZY et BAMATTER ont, en tout cas montré qu'elles contenaient du fer. En effet, l'aspect pseudo-mycélien avec le bleu de TURNBULL s'obtient aussi bien en « pratiquant la même réaction avec les différents sels de fer ou même la limaille de fer, en l'absence de toute substance organique ».

LE FOIE

MACROSCOPIE. — L'organe est presque constamment augmenté de volume et de poids (GUIZZETTI, EPPINGER, GANDY et BRÛLÉ, WERTHEMANN, BAMATTER). Il est rouge brun et souvent donne une coloration noire avec le sulfure d'ammonium.

MICROSCOPIE. — 1) *Les espaces de Kiernan* semblent élargis. On y rencontre quelquefois de nombreux foyers lymphocytaires (VAQUEZ et GIROUX, DIEHL, KONIG). Souvent, le parenchyme avoisinant les espaces périportaux prend l'aspect d'un parenchyme hépatique en voie de cirrhose (ROSENBERG, EPPINGER).

2) *Les cellules de Küppfer* proéminent, en général, dans la lumière des vaisseaux (DAWSON OF PENN). Elles sont souvent remplies de pigment (GUIZZETTI, ROTH, EPPINGER). MINKOWSKI, GANDY et BRÛLÉ les en ont trouvées dépourvues. Ce pigment est ferrugineux car il se colore en bleu par la méthode de TURNBULL-PERLS. EPPINGER a vu les cellules de KÜPPFER bourrées d'hématices à tous les stades de dislocation.

3) *Les cellules parenchymateuses* sont assez pauvres en pigment qui est surtout ramassé au pôle biliaire.

4) *Canaux biliaires.* — Ils sont souvent altérés. GUIZZETTI et EPPINGER y ont vu des thromboses biliaires, des calculs pigmentaires au début (Gallen-thromben). EPPINGER a vu des capillaires dilatés et déchirés par places.

Nous venons de décrire les altérations histopathologiques de la rate et du foie. On remarquera qu'il n'y a dans ces deux organes aucune figure d'hématopoïèse.

Il est assez surprenant que des organes qui, dans toutes les anémies acquièrent des propriétés hématopoiétiques, ne développent, dans l'ictère hémolytique aucune disposition à la régénération sanguine.

VOIES BILIAIRES

La vésicule biliaire est le plus souvent altérée. On a vu (EPPINGER) que les altérations des voies biliaires commencent au niveau du foie.

Elles se confirment au niveau des voies biliaires extra-hépatiques. Il y a des lésions de cholécystite chronique : un certain degré de desquamation épithéliale des conduits, avec infiltration pariétale surtout à éosinophiles. Il est fréquent de voir des calculs pigmentaires dans la vésicule et dans le cholédoque. Dans les cas LABOURNE, de DAWSON OF PENN, il y avait dans la vésicule plus de 50 calculs biliaires à facettes et plus de 12 calculs dans le cholédoque.

INTESTINS

On y peut trouver des lésions banales provenant

de l'excès de bile que le foie y déverse. La muqueuse de la partie supérieure de l'iléon est teintée par la bile et desquame légèrement. Mais il est une altération bien particulière sur laquelle il convient d'insister car elle représente un élément particulier de la diathèse constitutionnelle de l'ictère hémolytique.

Il s'agit du carcinoïde de l'iléon qui est une tumeur dure grosse comme un pois, siégeant assez près du duodénum.

Histologiquement, cette tumeur est formée d'un tissu conjonctif plutôt lâche contenant des formations glandulaires en une ou plusieurs assises de cellules épithéliales cylindriques à noyaux clairs reposant sur une base conjonctive assez souvent infiltrée de leucocytes.

REINS

On a, depuis MINKOWSKI, publié de nombreux cas de sidérose rénale. La quantité de pigment déposée dans les reins n'est pas très considérable. MINKOWSKI a pesé 50 centigrs. de fer dans les cendres d'un rein. EPPINGER n'en a trouvé que 10 centigr. DAWSON OF PENN a vu du pigment ferrugineux dans les tubes contournées et dans la partie ascendante de l'anse de HENLE (cas LABOURNE).

BAMATTER a récemment décelé à l'aide du bleu de TURNBULL et PERLS une répartition un peu différente du pigment qui infiltrait les cellules épithé-

liales des parties ascendantes de l'anse de HENLE des tubes contournés, et l'épithélium de l'anse glomérulaire.

SURRÉNALES

La corticale est normale mais pauvre en lipoïdes et riche en lipofuschine.

La médullaire est toujours congestionnée. Dans les cellules qui tapissent les fentes vasculaires élargies, on voit du pigment ferrugineux sous la forme de petites granulations qui se colorent en bleu par la méthode de TURNBULL et PERLS.

POUMONS

Macroscopiquement, les Poumons sont presque toujours ictériques. A l'examen histologique, rien de particulier sinon qu'on retrouve du pigment ferrugineux dans certaines cellules des alvéoles.

CŒUR

Il est toujours augmenté de volume et de poids. Il est aplati, mou et ne présente généralement pas d'altérations myocarditiques.

MOELLE OSSEUSE

L'étude anatomo-pathologique de la moelle osseuse a été entreprise dès 1908 et les travaux de VAQUEZ et GIROUX, de TEISSIER, d'EPPINGER, de MICHEL, GUIZZETTI, MEULENGRACHT, ROSENBERG, et récemment de ESCUDERO et VARELA nous ont appris à connaître les réactions de cette importante partie du Système Réticulo-Endothélial dans les Ictères par hémolyse.

MACROSCOPIE. — La moelle est partout rouge foncé. Elle a perdu tout aspect adipeux, si tant est qu'elle en ait jamais présenté dans les cas d'ictère congénital. GUIZZETTI admet, en effet, que dans les syndromes hémolytiques constitutionnels, la moelle n'arrive jamais à perdre ses caractères embryonnaires, alors que dans l'ictère hémolytique acquis il s'agit d'une moelle normalement adipeuse qui, par suite de l'hyper-hémolyse nouvellement instituée retournée à son état fœtal.

MICROSCOPIE.

1) *Colorations.*

Les frottis et les coupes peuvent être colorés par l'hématoxyline-éosine, le May-Grünwald-Giemsa, le ~~van~~ Gieson. Comme colorant vital le Pappenheim; pour colorer les hématies, la méthode de DOMINICI. Enfin pour révéler la nature ferrugineuse de certaines imprégnations pigmentaires, il convient d'employer la méthode de TURNBULL-PERLS (BAMATTER).

2) Frottis.

a) *Éléments rouges*. — Ce sont surtout des normoblastes que l'on rencontre en grande quantité.

b) *Éléments blancs*. — On voit surtout quelques myéloblastes et de nombreux myélocytes et métamyélocytes.

c) *Pigment sanguin*. — L'hémosidérine, soit intra soit extra cellulaire est abondante. Dans le premier cas, elle se divise en fines granulations, dans le second elle s'accumule en masses brunâtres.

3) Sur les coupes.

Tissu adipeux. — On est en général frappé par l'absence de tout tissu adipeux.

Figures d'érythrophagie. — L'aspect le plus général de l'érythrophagie dans la moelle des os, c'est l'inclusion de granulations pigmentaires, voire même d'hématies dans de grosses cellules qui font toujours partie d'un endothélium vasculaire. Ces cellules sidérophères sont grosses arrondies, bourrées de grains d'hémosidérine. Elles se rencontrent également dans les zones périvasculaires ; les vaisseaux sont alors entourés d'un véritable manchon d'hémosidérine (MEULENGRACHT, EPPINGER).

Le pigment intra-cellulaire prend souvent par la coloration au bleu de Prusse, l'aspect pseudo-mycléen : filaments à double contour, segmentés, terminés par un renflement (« champignons fantômes »).

Il arrive quelquefois que les remaniements dûs à

l'intensité de l'érythrophagie sont tels que la structure même de la moelle est bouleversée, que l'équilibre entre os et périoste peut être rompu. Ainsi, dans un cas de BAMATTER, la moelle costale était pénétrée par une bandelette fibreuse contenant des vaisseaux pleins d'hématies nucléées dans la paroi desquels se voyaient de grosses cellules bourrées d'hémosidérine. Ce processus d'ostéoclasie avec inclusions pigmentaires a été retrouvé au niveau du crâne où l'os était pénétré par des arcades périostiques portant de nombreuses cellules sidérophiles.

On surprend d'ailleurs dans les moelles osseuses, dans les cellules érythrophages, tous les stades de la désintégration globulaire. BAMATTER a vu dans la moelle fémorale, de grosses cellules érythrophages contenant 12 à 18 hématies qui, par les colorants de DOMINICI, se montraient tantôt intactes et pleines d'hémoglobine, tantôt pâles (SCHALTENFORMEN), tantôt en état de dislocation complète.

En dehors des cellules érythrophages, on a retrouvé (BAMATTER) du pigment ferrugineux dans de nombreux follicules lymphatiques apparus dans la moelle fémorale. Là, le pigment était contenu dans les cellules folliculaires.

Figures d'érythropoïèse. — Les figures d'érythropoïèse voisinent avec les figures d'érythrophagie et témoignent de la constance de l'effort médullaire en vue d'une réparation sanguine.

On trouve des hématies nucléées en grand nombre (35 % des éléments rouges pour BAMATTER). Ce sont surtout des normoblastes.

ESCUDERO et VARELA ont pratiqué des biopsies de moelle osseuse. Ils ont trouvé chez une même malade,

— avant la splénectomie une réaction plastique très nette, caractérisée par l'abondance d'érythroblastes à tous les stades de maturation : donc figures d'érythrophoièse nette à type orthoplastique.

— après la splénectomie, la moelle osseuse ponctionnée au même endroit montra une inactivité fonctionnelle nette : quelques rares érythroblastes à noyaux pycnotiques. Aucune autre forme immature.

Les éléments blancs. — Ce sont surtout des myélocytes éosinophiles. Il y a peu de mégaryocytes (GUIZZETTI).

LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

En 1908, VAQUEZ avait vu un ganglion mésentérique qui avait l'aspect histologique pseudo-splénique avec de nombreux macrophages. Dans une glandule intra-parotidienne examinée par GUIZZETTI les sinus étaient béants, remplis de globules rouges et de grosses cellules contenant des hématies.

Tous les auteurs, d'ailleurs, s'accordent pour dire que l'on retrouve dans les ganglions lymphatiques un aspect d'érythrophagie extrêmement net.

Les auteurs anglais surtout ont bien étudié ces formations pseudo-spléniques (ROBERTSON, CLARKSON, DRUMMOND, LANGLOIS et surtout WARTHIN). Ce

dernier distingue deux aspects dans la morphologie pathologique du ganglion : l'aspect pseudo-splénique (splénolymphgland) et l'aspect pseudo-médullaire (marrowlymphgland).

BAMATTER, à l'occasion de l'étude anatomique de son cas, fait une revue comparative des différentes opinions des auteurs. Ses résultats reproduisent en les complétant ceux des précédents auteurs.

Les ganglions le plus souvent hypertrophiés sont ceux de la racine du mésentère qui augmentent de volume et de poids et prennent un aspect évident de congestion.

Leur périphérie est pauvre en follicules et encore ceux-ci sont-ils dépourvus de centre germinatif.

La partie centrale est formée de bandelettes de tissu lymphatique alternant à égalité de surface avec des sinus élargis, véritables lacs sanguins. De ces sinus, la paroi est tapissée d'un endothélium à hautes cellules contenant de fines granulations brunâtres.

Dans certains endroits, « un réticulum fin, semblable à celui de la pulpe splénique » (BAMATTER) contient des hématies et des normoblastes. Dans le cas de BAMATTER, les lacs sanguins avaient par places, une « ressemblance frappante avec la moelle rouge du même malade, et même, l'érythrophagie y était encore plus prononcée. »

NOYAUX HÉTÉROTOPES PSEUDO-MÉDULLAIRES ET PSEUDO-SPLÉNIQUES

Le chapitre de l'anatomie pathologique de lictère hémolytique doit être complété par l'étude de certaines formations rappelant la structure médullaire. Ces éléments anatomiques néoformés se présentent sous l'aspect de nodules agminés disposés en des endroits très divers.

Ces formations ont été vues pour la première fois par GUIZZETTI en 1912.

Il s'agissait d'une masse rougeâtre dont les dimensions étaient : 8 cm. $\times$ 3 cm. 5 $\times$ 3 cm. Ces masses, rétro-pleurales, lobulées rappelaient par leur structure la moelle osseuse. On y voyait de nombreuses hématies et des cellules pleines d'un pigment ferrugineux.

WERTHEMANN, en 1927, décrivait une masse rouge foncé rétro-pleurale indépendante de toute attache anatomique avec les éléments voisins, contenant de nombreux érythroblastes et des cellules globulifères.

DAWSON OF PENN, en 1931, découvrit dans le cas LABOURNE « sous la plèvre pariétale, des nodules de rate ectopique » siégeant au niveau de l'angle costo-vertébral et adhérant à ce dernier au point de n'en pouvoir être séparés que par une section. De nombreux auteurs se sont attachés à préciser la répartition de ces nodules. On en a ainsi trouvé : dans la région rétropleurale et latéro-vertébrale (GUIZZETTI, WERTHEMANN, BAMATTER), dans le bassin, au niveau de la surrenale (VON GIERKE, OBER-

LING) au niveau du muscle grand droit de l'abdomen (HERZENBERG), au niveau du hile rénal (DORSEY BRANNON, TAKANA).

Il convient cependant de signaler qu'il ne s'agit pas là d'une formation propre à l'ictère hémolytique. SMART en a vu dans l'anémie splénique, SCHULTZE dans la leucémie, HERZENBERG dans le Rachitisme, PLONSKIER dans un cas de carcinome.

La description anatomique de ces nodules varie peu : il s'agit de formations ayant presque toujours une structure rappelant celle de la moelle osseuse. La description qu'en donne BAMATTER est une illustration typique de cette ressemblance :

MACROSCOPIE.

Cette formation se présente sous la forme d'une masse rouge framboise, logée dans la gouttière latéro-vertébrale, facilement séparable des éléments osseux, conjonctifs, vasculaires et séreux sous-jacents.

A LA COUPE.

On voit un tissu rouge, humide, dont l'aspect et la consistance sont ceux d'une « gelée tremblotante ».

A L'EXAMEN HISTOLOGIQUE.

a) *Les frottis*

Colorés par le May-Grünwald, ils ont permis de dénombrer les éléments suivants :

- 1) De grosses cellules érythrophages contenant des

hématies à divers stades de dislocation et du pigment inégalement réparti,

2) des hématies normales,

3) des hématies anormales en aniso — ou poïkilocytose avec corps de Jolly,

4) des normoblastes,

5) des cellules à noyau rond, bleu-violet entouré d'une couronne de cytoplasme bleu contenant de fines granulations,

6) des myéloblastes avec noyaux à 4 à 5 nucléoles,

7) des myélocytes éosinophiles,

8) des polynucléaires adultes,

9) des cellules géantes,

10) des cellules mononucléaires à noyau condensé.

b) *Les coupes.*

1) *La capsule* est formée de minces lamelles conjonctives dissociées par place par des amas d'hématies ou d'hémosidérine.

2) dans la *zone immédiatement sous-capsulaire*, on voit :

— de grosses cellules à noyau rejeté à la périphérie. Ces cellules contiennent des hématies, 18 en moyenne, et de fines granulations ferrugineuses

des travées plus ou moins bifurquées faites de foyers de cellules à morphologie lymphocytaire et de cellules plus volumineuses moins nombreuses et à noyau plus clair,

— par places, des plages d'un tissu finement réticulé. Les mailles de ce réticulum sont colorées en

rouge par le VAN GIESON. Aux points de jonction des mailles, on voit des cellules « tuméfiées » chargées d'hémosidérine. Dans les mailles, des normoblastes, des myélocytes éosinophiles, quelques myéloblastes et des mégaryocytes contenant de l'hémosidérine.

Enfin, dans toutes les coupes de ces nodules hétérotopes pseudo-médullaires, un fait dominant, c'est l'extrême richesse pigmentaire révélée par la répartition profuse de la coloration bleue décelée par la méthode de TURNBULL et PERLS.

CHAPITRE VI

Essai de Pathogénie

Nous n'aurons pas, dans ce présent chapitre, la prétention de faire un exposé des connaissances physiologiques actuelles sur l'hémolyse in vivo et encore moins d'accepter ou de rejeter à propos de celle-ci l'une quelconque des théories explicatives actuellement existantes. Cet ESSAI DE PATHOGÉNIE ne se justifie à nos yeux que dans la mesure où ses conclusions pourront servir à l'Etude thérapeutique.

De l'énumération des différentes théories pathogéniques de l'ictère hémolytique, nous ne retiendrons donc que les éléments qui pourront servir à justifier une attitude thérapeutique.

THEORIE HEPATIQUE

Citons pour l'éliminer la Théorie hépatique qui veut que l'ictère hémolytique soit le fait d'une hyperbiligénie hépatique ; le foie, surpris par l'ex-

cès d'hémoglobine à transformer en bilirubine, excréterait celle-ci par ses deux pôles. Or, on sait que le foie reçoit la bilirubine préformée par la veine porte et qu'il se borne à l'excréter.

THEORIE SPLENIQUE

(MINKOWSKI, MICHELI, FRUGONI, CECONI,
MEULENGRACHT, VAN DEN BERGH).

A) RÉALITÉ D'UN SIÈGE SPLÉNIQUE DE L'HÉMOLYSE.

— La rate est un organe capable de détruire des hématies et à l'intérieur duquel une grande partie de l'hémolyse normale ou pathologique s'accomplit. Les arguments les plus couramment admis en la faveur du siège splénique de l'hémolyse sont les suivants :

1) Le sang de la veine splénique est beaucoup plus fragile que tous les autres sangs efférents des organes (GOLDSCHMIDT, STRISOVER, VOGEL).

2) La splénectomie augmente généralement la résistance globulaire (PORT et PEL), (FRUGONI), (FREYTAG).

3) Le sang de la veine splénique est beaucoup plus riche en bilirubine que celui de n'importe quel sang efférent (VAN DEN BERGH, SNAPPER et LOHR).

4) Le sang quittant la rate est beaucoup plus pauvre en hématies que le sang y affluant (FREY).

5) Dans les Ictères hémolytiques, l'augmentation de volume de la rate coïncide toujours avec les crises de déglobulisation (FRUGONI).

B) LES ESSAIS D'EXPLICATION DU MÉCANISME INTIME DE L'HÉMOLYSE SPLÉNIQUE.

a) *Conception anatomique de la rate d'après BARCROFT.* — Alors que HELLY, THOMAS, SOBOTTA, défendent la théorie du système clos, ROBINSON, THIEL, MAC NEAL, NEUBERG admettent une circulation interrompue, — partiellement pour WEIDENREICH et EPPINGER, partiellement et temporairement pour STRAWSEET, pour BARCROFT.

Ce dernier considère la rate comme un organe réservoir, — réservoir d'une certaine quantité de sang qui, habituellement, ne participe pas à la circulation générale et qui est même concentrée en hématies à un taux plus élevé que celui du sang circulant.

Cette réserve est emmagasinée dans des diverticules parallèles aux vaisseaux et communiquant avec eux par un orifice d'entrée et un orifice de sortie.

b) *Applications à l'hémolyse.*

Voici le point où la conception de BARCROFT de la rate réservoir rejoint la conception de la rate organe hémolytique : PÉSÉRICO a montré expérimentalement que les hématies retenues dans cette partie extra-vasale de la rate étaient beaucoup plus fragile que les hématies du sang circulant.

Cet auteur réalise une préparation spléno-cardio-vasculaire à la STARLING, c'est-à-dire qu'il réduit un animal en expérience au système cœur-poumons-rate. Il constate que le sang qui traverse

cette préparation n'est que peu ou pas modifiée quant à sa résistance quand on contraint la rate à garder un volume constant.

Si, au contraire on oblige l'organe à subir de brusques alternatives de contraction et d'expansion, on constate que la fragilité du sang efférent augmente.

Ainsi, PESERICO a pu voir la fragilité accrue par injection intra-vasculaire d'adrénaline. Chez l'homme également, FRUGORI, PESERICO ont montré que l'injection d'adrénaline n'augmente la fragilité que dans l'ictère hémolytique alors que dans beaucoup d'autres maladies du sang, elle ne donne rien de semblable.

On peut donc admettre qu'à l'état normal, le sang de la pulpe ne se mélange pas au sang circulant. Au contraire, on peut supposer que dans l'ictère hémolytique, ce mélange a lieu, favorisé par des mouvements de brassage de la rate et par une béance spéciale des orifices des lacunes de BARCROFT.

THEORIES SPLENO-RETICULAIRES

1) THEORIE DE L'INTERVENTION SUCCESSIVE DE LA RATE ET DU SYSTÈME ENDOTHÉLIO-RÉTICULAIRE

EPPINGER distingue deux phases dans le processus d'hémolyse, une phase splénique, une phase réticulo-endothéliale. La rate préparerait le globule à la destruction ; la dislocation de celui-ci ainsi que la désintégration complète de la molécule d'hématine auraient pour siège tous les éléments — splénique et autres — du Système réticulo-endothélial.

2) THÉORIE DE L'ANTAGONISME ENTRE L'ACTIVITÉ SPLÉNIQUE ET L'HÉMATOPOIÈSE. — Les auteurs qui ont soutenu l'antagonisme de la rate et de la moelle osseuse se basent sur l'absence dans la rate et le foie des malades atteints d'ictère hémolytique, de toute figure d'hématopoïèse alors que ces figures sont présentes dans toutes les autres maladies du sang accompagnée d'anémie. Ils concluent que la rate, à l'action hémolytique, ajoute une action empêchante sur l'hématopoïèse (FRUGONI). Il en serait de même pour les plaquettes dans les cas de syndrome hémolytique s'accompagnant d'hémogénie (FRUGONI).

THEORIE HEMATOGENE

Cette théorie voit dans les tares globulaires une raison suffisante pour justifier l'hémolyse. Elle est basée sur la possibilité d'une fonction biligénique qui serait dévolue indistinctement à tous les tissus de l'économie.

Dès 1847, WIRCHOW avait noté les phénomènes de désintégration sanguine qui se montrent dans les vieux épanchements sanguins. La formation de Bilirubine intra-tissulaire a été reconnue possible et fut depuis étudiée par LAUGHAM, par QUINCKE, WIDAL et JOLTRAIN. — CASTAIGNE et A. WEILL, — GUILLAIN et LAROCHE avaient décelé la Bilirubine dans des épanchements méningés et cérébraux. GUILLAIN et TROISIER dans les hémothorax. FLORENTIN, dans sa thèse, a montré que la transformation de l'hématine en bilirubine peut se faire dans les vaisseaux eux-mêmes.

CRITIQUES.

Il convient tout d'abord de faire remarquer que l'intervention d'un facteur extra-sanguin ou mieux extra-globulaire est nécessaire pour que la désintégration du pigment sanguin puisse se compléter jusqu'au stade Bilirubine. In vitro, en effet, les phénomènes d'hémolyse ne sont jamais suivis de l'apparition de Bilirubine ; l'hématine contenue dans le globule passant à l'état d'hématine en solution dans l'eau.

Pour obtenir, par la destruction sanguine, de la bilirubine, il faut l'intervention du Système réticulo-endothélial. Les dosages comparés de la Bilirubine dans les sangs efférent et afférent des organes contenant des éléments du Système réticulo-endothélial, ont montré au bénéfice de la teneur en Bilirubine du sang efférent splénique une différence plus grande que celle qui existe entre les sangs efférent et afférent des autres organes.

Cependant, s'il est prouvé que la désintégration sanguine ne peut, dans les tissus, s'accomplir jusqu'au stade hémoglobine, il subsiste, de la théorie hématogène cette notion que le *primum movens* de l'hémolyse réside dans les tares globulaires, le Système réticulo-endothélial n'intervenant que pour débarrasser l'organisme des globules malformés. Ainsi comprise cette théorie hématogène conduirait, comme l'ont déjà soutenu depuis 1908, WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ, à admettre comme secondaire l'hypertrophie splénique. Si, en effet, on pose comme primitive l'anomalie globulaire, on com-

prend que la rate ne puisse s'hypertrophier que pour lutter contre celle-ci. Ainsi, comme l'a écrit HELLSTRÖM en 1916, la splénomégalie ne serait qu'un phénomène de défense contre une anomalie globulaire congénitale qui « force la rate à trans-
« former en maladie une anomalie réelle ». L'hypertrophie splénique serait la conséquence et non la cause de l'hémolyse.

CONCLUSION.

Il semble qu'il faille pour éclaircir la Pathogénie de l'Ictère par hémolyse élucider le double problème de la cause et du lieu de destruction des hématies.

Or, on peut dire que le primum movens de l'hémolyse reste encore inconnu.

Au contraire, il est indéniable que le champ de cette hémolyse est bien représenté par le Système réticulo-endothélial.

Or, c'est dans la rate que ce système trouve son représentant le plus volumineux. En supprimant la rate on ne supprime peut-être pas la cause première de l'hémolyse, mais au moins, on enlève au phénomène hémolytique pathologique son principal agent d'accomplissement. Après splénectomie, en effet, les phénomènes d'hémolyse pathologique disparaissent pour longtemps ou pour toujours (ROTH) si des rates de néoformation (KUTTNER, ECCLES), le foie (BECKMANN et JADERHOLM, LEPEHNE, MAC NEE, RICH et RIENHOFF) ne suppléent la rate dans l'œuvre de destruction globulaire.

CHAPITRE VII

La Thérapeutique

En vingt-cinq ans, le traitement des Ictères par hémolyse a subi de grands changements, dont le plus notable, la suppression du foyer d'hémolyse splénique, a certes transformé le pronostic de l'affection.

Les traitements d'épreuve et les traitements symptomatiques ont également acquis le bénéfice des récentes découvertes anatomiques et des nouvelles interprétations pathogéniques.

DIVISIONS.

Pour l'exposé des données thérapeutiques, nous nous proposons de suivre le même ordre que pour l'exposé des données cliniques :

A) Thérapeutique du Syndrome hémolytique :
TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA SPOLIATION GLO-
BULAIRE.

B) Les traitements étiologiques des Ictères Hémolytiques Acquis : TRAITEMENTS D'ÉPREUVE. Ceux-ci représentent, en effet, le moyen qu'on utilise en der-

nier ressort pour trancher de la nature acquise ou congénitale d'un Ictère par hémolyse.

C) LES TRAITEMENTS PATHOGÉNIQUES essaient de réaliser la suppression du foyer d'hémolyse splénique par :

- 1) *La médication adrénalinique,*
 - 2) *La radiothérapie,*
 - 3) *La chirurgie.*
-

a) **Thérapeutique du Syndrome hémolytique**
Traitements symptomatiques
de la spoliation globulaire

1) **L'ANEMIE.**

a) MÉDICATION FERRUGINEUSE. — Proposée par CHAUFFARD en 1907, la médication ferrugineuse a été appliquée par WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ, surtout aux Ictères acquis cryptogénétiques. Elle y a donné de bons résultats en association avec la cure d'altitude. Les auteurs précédents ont observé avec cette technique une amélioration assez persistante ; avec 0,20 de protoxalate de fer pendant 15 jours, les hématies passèrent de 3.000.000 à 5.220.000 et l'hémoglobine de 75 à 90 %.

b) CURE DE WHIPPLE. — La cure de WHIPPLE ne donne, dans l'Ictère hémolytique, aucun résultat digne d'être retenu. Son institution est même suivie de si peu de succès que BENHAMOU considère que l'on doit abandonner le diagnostic d'Ictère hémolytique devant une anémie qui cède à la cure de WHIPPLE.

6) LES TRANSFUSIONS SANGUINES. — Dans sa thèse, SILVIJE KADRKA cite un cas d'Ictère hémolytique dans la fièvre typhoïde, qui fut amélioré après les transfusions. Il est cependant juste de dire que les transfusions furent immédiatement suivies par un tableau de choc intense. DAWSON OF PENN fait remarquer que dans deux cas la transfusion faite en pleine crise d'hémolyse a provoqué des accidents. Ainsi, la transfusion chez un ictérique qui a encore sa rate paraît être une méthode dangereuse

2) LA FRAGILITE.

WIDAL, ABRAMI et BRÛLÉ ont essayé d'améliorer la fragilité par le Chlorure de calcium. Les résultats ont été peu probants.

b) Traitements étiologiques des ictères
hémolytiques acquis :
Les traitements d'épreuve

1) LE TRAITEMENT D'ÉPREUVE ANTI-PALUDÉEN. — Ce traitement est toujours indiqué tant que la rate est contractile, même en l'absence d'hématozoaires dans le sang, même si la réaction de HENRY est négative.

BENHAMOU conseille de faire 1 gr. 50 de quinine intra-musculaire tous les jours pendant 15 jours, en ajoutant per os de petites doses de plasmogémine. Dans ces cas, c'est à l'étude de la Bilirubinémie indirecte que l'on aura recours comme moyen de contrôle du traitement. Quand l'hémolyse est réellement due à l'hématozoaire, on voit, avec ce traitement, le taux de Bilirubine décroître très rapidement et arriver vite à un chiffre normal. En même temps, les signes fonctionnels d'anémie disparaissent.

2) LE TRAITEMENT D'ÉPREUVE ANTI-SYPHILITIQUE doit être institué dans tout ictère en apparence congénital, quand les ascendants du malade sont suspects, ou au contraire dans tout ictère d'apparition très récente.

3) LE TRAITEMENT D'ÉPREUVE ANTI-PARASITAIRE. — Qu'on trouve ou qu'on ne trouve pas dans les selles, des kystes ou des œufs de parasites, il faut, pour qu'une observation d'Ictère hémolytique soit complète, instituer un traitement anthelminthique d'épreuve dont voici la technique, d'après BRÛLÉ :

3 jours de thymol à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30,
3 jours d'huile de chénopode à XX gouttes par
jour.

4) TRAITEMENT ANTIMONIAL D'ÉPREUVE. — Chez l'enfant, certaines crises de déglobulisation s'accompagnent de fièvre et d'anémie profonde. Comme chez l'enfant, la rate, dans l'Ictère hémolytique constitutionnel, est toujours considérable, on peut, devant l'échec des traitements précédents, pour éliminer le Kala-Azar, être conduit à faire un traitement antimonial d'épreuve : 8 à 10 centigrammes de Néo-Stibosane dans 10 cc. de sérum glucosé en injections intra-musculaires tous les deux jours.

c) Traitements pathogéniques

1) MÉDICATION ADRÉNALINIQUE. — Proposée pour le purpura par LOEPER et CROUZON, SERGENT, DURAND et BENDA, BINET, elle a été proposée pour l'Ictère par hémolyse, par les auteurs italiens en application des théories de BARCROFT sur la structure de la rate et des résultats expérimentaux de PÉSÉRICO :

Maintenue par l'adrénaline en continuel état de contraction, la rate n'emmagasinerait et n'hémolyserait plus qu'un nombre restreint d'hématies.

En tout cas, l'injection d'adrénaline pratiquée avant la splénectomie est devenue d'usage courant (P.-E. WEILL et GRÉGOIRE). L'énergique spléno-contraction qui, en est l'effet réalise une véritable

transfusion préopératoire et diminue les risques d'hémorragie.

2) LA RADIOTHÉRAPIE. — La Radiothérapie fut tentée en 1913 par PARISOT et HEULLY, avec quelque succès dans des cas d'ictère congénital. Quelques temps après, POUMAYOU, dans sa thèse, notait une régression nette de la splénomégalie, résultat persistant pendant plus de onze mois. Par contre, cette méthode a déçu MOUSON, KLEEBATT, LICHWITZ, EPPINGER. Elle paraît abandonnée à l'heure actuelle.

Traitement chirurgical de l'ictère par hémolyse >

1) CHIRURGIE CONSERVATRICE : LA LIGATURE DE L'ARTÈRE SPLENIQUE

1) HISTORIQUE. — Proposée en 1887 par LUCAS en Angleterre, la ligature de l'artère splénique a connu des fortunes diverses jusqu'en 1923, date à laquelle STUBENRAUCH et LEMAIRE l'ont, indépendamment l'un de l'autre, remise en honneur. En 1929, ALESSANDRI l'a proposée comme traitement de l'ictère hémolytique, suivi la même année par D'OELSITZ et PRAT (Congrès français de Médecine).

2) ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA LIGATURE. — Ces arguments sont de deux sortes :

A) *Raisons de commodité.* — Il est évident

qu'une simple ligature de l'artère splénique est bien plus facile que l'ablation de l'organe lui-même. Il est également certain que cette dernière opération est beaucoup plus traumatisante que la ligature de l'artère.

B) *Efficacité de la ligature.* — Dans l'esprit d'ALESSANDRI, de d'OELSNITZ, la ligature, en privant la rate de tout moyen d'irrigation devait être suivie de l'atrophie simple de l'organe, ce qui, bien entendu, équivaldrait à la suppression de son action hémolytique.

3) RÉSULTATS D'ALESSANDRI. — Dans un cas d'ALESSANDRI, la ligature fut suivie de la diminution de l'Ictère qui persista cependant au niveau des sclérotiques ; dans un autre, l'Ictère et les modifications hématologiques persistèrent.

4) ETUDE D'UN CAS DE LIGATURE D'ARTÈRE SPLÉNIQUE.

a) *Histoire clinique* d'Ictère hémolytique avec anémie et crises subintrantes d'hémoglobinurie chez une jeune fille de 19 ans.

b) *Ligature de l'artère splénique* (D^r Ch. ABOULKER).

c) *Evolution.* — La plaie fut longue à se fermer, par suite d'une suppuration pariétale qui ne céda que difficilement. L'urobilinurie et l'ictère regressèrent lentement et réapparurent dans la suite. La Bilirubinémie resta élevée. Le chiffre des plaquettes, un instant augmenté, redevint bas.

d) *Splénectomie* (D^r Ch. ABOULKER), fut rendue très difficile par l'existence d'adhérences telles qu'il fallut sculpter le lobe gauche du foie, la queue

du pancréas, la grande courbure de l'estomac pour arriver à détacher la rate.

Dans ces adhérences, de nombreux vaisseaux pulsátiles serpentaient au-dessus et au-dessous de l'artère splénique qui avait été liée. La rate présentait à chacun de ses pôles une zone de nécrose.

c) *Suites opératoires* : aucune suppuration pariétale. La malade se remit vite. L'ictère diminue et disparut complètement. Il en fut de même pour les hémoglobinuries. Le chiffre des réticulocytes s'abaisse jusqu'à 4 % ; la bilirubinémie indirecte jusqu'à 3,5 unités. Les plaquettes remontèrent jusqu'à 500.000.

5) RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES DE LIGATURE D'ARTÈRE SPLÉNIQUE. (BENHAMOU, DONATIEN et LESTOQUARD).

A) *Ligatures d'artère*. — Les auteurs procédèrent chez un chien à des ligatures de l'artère splénique et de ses branches au nombre de 4. Pour juger de l'évolution des lésions de la rate, ils font des laparotomies exploratrices.

Un mois après, périsplénite en larges placards, vascularisation intense du tablier épiploïque.

Le mois suivant, adhérences importantes, 8 vaisseaux vont à la rate. Ils sont contractiles et pulsátiles.

4° et 5° *Laparotomies*. — Une gangue épaisse relie la rate à la paroi et aux organes voisins. Cette gangue est parcourue de vaisseaux nombreux et très importants.

Examen histologique. — Augmentation de nom-

bre et de volume des follicules spléniques ; aucune altération de la morphologie microscopique de la rate n'est visible.

B) *Ligature des pédicules.* — Chez trois chiens, la ligature des pédicules aboutit à la mort en 24 heures avec bulles gazeuses sous capsulaires. Les ensemencements de substance splénique à ce niveau donnèrent une abondance flore aérobie et anaérobie.

6) RÉSULTATS COMPARÉS DES LIGATURES CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ L'HOMME.

Atrophie. — Chez l'animal l'atrophie est minime. Chez l'homme il en est de même, mais l'atrophie s'accompagne presque toujours de nécrose, avec persistance de l'activité splénique puisque dans les cas avec plaquettopénie la ligature n'empêche pas un taux de plaquettes extrêmement bas de se maintenir.

Adhérences. — Chez l'animal comme chez l'homme, les adhérences sont très épaisses. C'est dire qu'elles constituent une très grosse difficulté pour une deuxième intervention sur la rate.

Nécrose. — La nécrose n'existe pas chez l'animal chez lequel l'artère splénique n'est peut-être pas une artère terminale. Chez l'homme, au contraire, la nécrose de la rate semble très régulièrement suivre la ligature de l'artère. L'artère splénique de l'homme est bien une artère terminale. Si,

après la ligature une portion de la rate chez l'homme échappe à la nécrose, cela est sans doute dû à ce que les vaisseaux se constituent à la faveur des adhérences que la rate contracte avec la paroi et les organes adjacents. Et nous avons vu combien ces adhérences sont abondamment vascularisées.

Ligature des pédicules. — Chez l'animal, elle amène la mort. Chez l'homme, elle n'a jamais été tentée. Si, en effet, abolissant ainsi la fonction réservoir de la rate, on condamnait cet organe à l'inertie, on en ferait un vase clos à l'intérieur duquel seraient à craindre toutes les complications habituelles des suffusions sanguines intra-viscérales. Ainsi, l'abolition de la fonction réservoir contre-indique formellement la ligature. Aussi, convient-il de recommander de *ne jamais lier l'artère splénique quand la rate n'est pas contractile.*

Ainsi, dans l'hypothèse la plus favorable, la ligature chez l'homme n'est suivie que d'une nécrose partielle de la rate, nécrose d'étendue certainement toujours inférieure à celle du champ de l'hémolyse splénique, puisque dans la majorité des cas, celle-ci a continué à se manifester.

Dans tous les cas la ligature a été suivie de l'apparition d'un paquet d'adhérences périspléniques, si épaisses, si diffuses et si vascularisées qu'une deuxième laparotomie risque de présenter des difficultés et même des dangers.

Aussi, proposons-nous d'abandonner la ligaure de l'artère splénique, parce que, non seulement impropre à guérir le malade, elle expose celui-ci à

des complications et des réinterventions plus graves qu'une splénectomie d'emblée.

II) LA SPLENECTOMIE

HISTORIQUE.

SPENCER WELLS, qui fit en 1865 la première splénectomie, fit en 1887 sa quatrième ablation de rate chez une dame Fordal, âgée alors de 27 ans et qui, d'après DAWSON OF PENN est encore vivante. D'après l'histoire clinique de cette femme, que l'on croyait atteinte d'une tumeur fibreuse de la rate, il semble que SPENCER WELLS l'ait guérie d'un Ictère hémolytique congénital dont DAWSON OF PENN reconnut, par la suite, tous les signes. Elle présente encore une fragilité globulaire augmentée, et son fils, chez lequel on a constaté de la jaunisse dès l'enfance a subi à 14 ans une cholecystectomie pour lithiasé pigmentaire et une splénectomie. Il a actuellement une fragilité à 0,50.

BANTI, en 1903, chez un Ictère hémolytique reconnu fit pratiquer une splénectomie qui fut suivie d'une survie de 4 ans.

Depuis, les opérations se multiplièrent, MICHELI, 1911, ROTH 1912, KLEMPERER 1912, EPPINGER 1913., et bien d'autres, obtinrent de beaux succès. En France, c'est GILBERT, CHABROL et BÉNARD, qui, en 1914, publièrent la première splénectomie française pour ictère hémolytique qui, faite par HARTMANN, fut aussi un succès.

Depuis, les statistiques les plus connues de cette opération furent celles de : MAYO, 1913 — ELLIOT et KANAVEL, 1915 — LECÈNE et DENIKER, 1924. — PATEL, en 1926, au Congrès de Chirurgie de Rome, résumait donc bien l'opinion générale, en soutenant que l'indication la plus importante de la splénectomie était l'ictère congénital. Il rapportait 116 cas de splénectomie avec 4 morts soit un pourcentage de 3 % de mortalité.

Les derniers travaux sur la question sont ceux d'HENSCHEN, de LEMAIRE, de FIESSINGER et BRODIN au Congrès français de Médecine, de DAWSON OF PENN, de BECKMANN et JÄDERHOLM.

INDICATIONS DE LA SPLÉNECTOMIE.

1) *Ictère congénital.*

« L'Ictère Congénital, la maladie de MINKOWSKI-CHAUFFARD, est la maladie de choix à splénectomiser », disent FIESSINGER et BRODIN dans le rapport que nous venons de citer. Ce qu'on supprime en la rate c'est, bien entendu, l'agent principal de l'accomplissement de l'hémolyse pathologique. Donc, toutes les complications, tous les accidents de l'état hémolytique peuvent être considérés comme des Indications de la splénectomie :

L'ANÉMIE marquée est une indication majeure. Nous savons qu'elle est un des plus redoutables accidents de l'évolution : des 12 cas mortels de DAWSON OF PENN, 8 le furent par anémie aiguë. Qu'on n'objecte pas qu'il est dangereux de se livrer à une splénectomie qui est une opération très san-

glante, très traumatisante chez un malade déjà profondément anémié et fatigué. Il faut avoir bien présent à l'esprit que la déglobulisation ne cessera que lorsqu'on aura enlevé la rate. Et il faut opérer en pleine crise d'anémie, malgré l'anémie, à cause de l'anémie.

La JAUNISSE peut, à elle seule, représenter une indication opératoire. Des soucis d'esthétique firent accepter à une jeune fille une splénectomie que ni sa fragilité globulaire, ni son état d'anémie ne justifiaient de façon péremptoire.

LES CRISES VÉSICULAIRES représentent une indication formelle parce qu'elles sont douloureuses, parce qu'elles sont susceptibles d'engendrer des complications infectieuses (MULBRADT, PAUCHET et BÉCART, GAUDIER et GERNEZ, MABILLE et LAFFONT). PEMBERTON signale, sur les 81 cas opérés à la Clinique MAYO un pourcentage de 68,6 de cas à symptomatologie vésiculaire dont 23 avaient été opérés sur les voies biliaires avant de subir la splénectomie.

LES POUSSÉES DOULOUREUSES SPLÉNIQUES. — La douleur splénique a un caractère intense, angoissant. Comme les douleurs coïncident avec les poussées d'hémolyse, elles constituent si elles se rapprochent, si la rate est très grosse, une indication péremptoire. Un malade de FIESSINGER et BRODIN souffrit tellement au cours d'une de ses crises que l'on craignit la rupture de la rate et qu'on l'opéra d'urgence.

INDICATIONS TIRÉES DE L'ÂGE. — Les malades cités par DAWSON OF PENN furent opérés entre 10 et 36 ans. La mort survint après l'opération chez une

malade de 53 ans : il vaut mieux opérer jeune, entre 10 et 40 ans. On a opéré avec succès à 5 ans (Ch. LEMAIRE).

2) *Ictères Hémolytiques Acquis.*

Dans ces cas, quand l'étiologie est connue, il est évident que, seul, le traitement étiologique s'impose. Dans les Ictères cryptogéniques, il faut par tous les moyens essayer de savoir si l'on a affaire à un ictère acquis cryptogénétique vrai ou s'il ne s'agit pas d'une forme attardée d'ictère congénital. Dans le premier cas, c'est la médication ferrugineuse qui est indiquée, dans le second la splénectomie, qui s'impose.

CONTRE-INDICATIONS DE LA SPLÉNECTOMIE.

Les contre-indications de la splénectomie dans l'Ictère Congénital sont assez restreintes.

1. *Etat du sang.* — En principe, le degré d'anémie quelque faible qu'il soit ne contre-indique pas l'opération. Cependant, il est sage de ne pas splénectomiser quand le chiffre des globules rouges est au-dessous de 1.000.000.

2. *L'Age.* — Nous avons vu qu'il vaut mieux opérer jeune. La splénectomie est d'autant plus mal supportée que l'âge est plus avancé.

3. *Existence de syndromes associés.* — Les Ictères hémolytiques non purs, accompagnés par exemple d'hémoglobinuries, d'hémosidérinuries, ne réagissent pas aussi franchement à la splénectomie.

Au vrai, ils ne peuvent être considérés comme de formelles contre-indications, mais il faut connaître

le caractère partiel et transitoire de l'amélioration que l'ablation de la rate apporte à ces syndromes mixtes.

CONDITIONS OPÉRATOIRES.

La splénectomie pour Ictère hémolytique est, en général, facile.

La rate de l'Ictère hémolytique n'est pas une très grosse rate.

L'incision. — L'incision transversale proposée en 1914 par LECÈNE et DENIKER est aussi conseillée par DAWSON OF PENN.

Soins préparatoires. — Sont ceux qui précèdent toute opération grave. Un point est particulier, c'est l'injection préopératoire d'adrénaline conseillée depuis 1915 par ELLIOTT et KANAVAL et adoptée par la majorité des auteurs (COURTY et RENARD, CHARRIER et DUBOURG, SEMENZA). GREPPI, cependant, pense que la spléno-contraction adrénalinique doit dans les Ictères hémolytiques chasser moins d'hématies parce que la congestion y est plutôt pulpaire que vasale.

L'opération doit, en général, se faire entre deux crises, au moment par exemple où, après une poussée de déglobulisation, la formule sanguine s'améliore.

Cependant, certaines poussées peuvent créer l'obligation d'opérer d'urgence pour éviter la mort par anémie aiguë (FREEDORF).

Nous n'avons pas ici l'intention d'entrer dans les détails techniques de l'opération. Il faut s'attendre

à trouver une rate quelquefois adhérente, mais dotée toujours d'un pédicule très important. Les veines, en particulier, très nombreuses et friables, peuvent créer des difficultés. Aussi, la section en plusieurs fois du pédicule s'impose-t-elle ici d'une façon absolue.

Soins post-opératoires. — En dehors de soins habituels, une méthode paraît s'imposer par la constance de ses bons résultats, c'est la *transfusion post-opératoire*. C'est à dessein que nous n'avons pas parlé de la transfusion à propos des soins pré-opératoires. En effet, il semble que la transfusion faite en pleine crise d'hémolyse ou juste avant l'opération ne puisse occasionner que des accidents. Deux malades de DAWSON OF PENN moururent à la suite d'une transfusion. Comme le fait remarquer P. SANTY dans son rapport, il s'agissait là, d'Ictères hémolytiques arrivés à la dernière période de leur évolution et accompagnés d'angiocholite.

Il vaut cependant mieux, se gardant de tenter une expérience qui peut être malheureuse, se contenter de l'auto-transfusion que réalise l'injection d'adrénaline et réserver la transfusion sanguine pour l'instant immédiatement post-opératoire. Dans ces conditions, les résultats sont tous satisfaisants.

RÉSULTATS.

CHABROL et BÉNARD, en 1924, réunissant les cas précédents, les cas récemment opérés et la statistique de MAYO trouvent un pourcentage de 4 morts sur 108 cas. En 1925, PATEL (Congrès de Chirurgie de Rome) publie un pourcentage de 3 % de morts sur 16 cas opérés. PEMBERTON, en 1931, publie la sta-

tistique de la Clinique MAYO, de Rochester, qui porte sur 118 cas opérés après diagnostic de GIFFIN : 3,4 % de morts. Ces cas se décomposent comme suit : 80 cas de lésions de voies biliaires dont 23 ont été *d'abord* opérés sur les voies biliaires, 55 lésions hépatiques dont 7 cirrhoses. Pour les malades de cette dernière catégorie, le pourcentage de décès a été de 5,6 %.

La même année, GRÉGOIRE et P.-E. WEILL publient 8 cas de splénectomie sans décès.

En 1931, également, LORD DAWSON OF PENN totalisait 14 cas avec un seul décès post-opératoire.

Enfin, en 1932, BECKMANN et JÄDERHOLM publiaient 17 cas de splénectomies faites par 7 chirurgiens suédois sans décès primaire.

EVOLUTION POST-OPÉRATOIRE IMMÉDIATE.

1) *Cas favorables.*

Il n'y a qu'à se rapporter aux chiffres cités ci-dessus pour constater que ces résultats représentent la majorité des suites opératoires. Voici le schéma général des suites cliniques et hématologiques favorables de la splénectomie :

A) *Cliniquement :*

L'Ictère s'améliore rapidement, il pâlit en 3 à 10 jours, et s'efface complètement au plus tard le troisième mois. Immédiatement après la splénectomie, quelques accentuations de la teinte ont été notées, elles ont toujours été transitoires.

Les crises vésiculaires cèdent aussi, au bout d'un temps plus long. Le temps d'éliminer les calculs

pigmentaires formés avant l'opération (HELLSTRÖM, LUCCI et MUCCI, POLLITZER).

L'état général s'améliore rapidement. La reprise de poids est constante.

Les signes de la diathèse hémolytique n'ont aucune raison de disparaître. Cependant, ils s'amendent quelquefois. LUCCI et MUCCI ont vu disparaître un infantilisme avec hypogénitalisme. Dans un cas de MAYER, la splénectomie fut suivie de la cicatrisation d'un ulcère des deux jambes.

B) *Signes hématologiques.*

Fragilité. — Dans la plupart des cas, la splénectomie a une heureuse influence sur la résistance globulaire qu'elle augmente (BANTI, MICHELI, KLEEBATT, GILBERT, CHABROL et BÉNARD, SAUER). Cette augmentation est lente. Un malade de CHAUFFARD qui avait une fragilité à 0,72 mit 23 mois pour arriver à 0,52. Dans un cas de CREED, la résistance fut diminuée après l'opération. Dans les observations de ROTH, de KAHN, de DAWSON OF PENN, l'opération n'apporta à la résistance globulaire aucune modification appréciable. Cependant, BENHAMOU, chez un malade dont la fragilité était à 0,58 avant l'opération a constaté le chiffre de 0,48 le lendemain même de la splénectomie.

Déglobulisation. — L'heureuse influence de la splénectomie sur le chiffre des globules rouges est bien connue. Ce chiffre passa de 700.000 à 3.500.000 dans un cas de GRÉGOIRE et P.-E. WEILL ; de 4.176.000 à 6.000.000 dans un cas de DAWSON OF PENN.

Dans le temps, on observe d'abord une évolution rapide, par exemple, une augmentation de 1 à 2 millions en 4 semaines, puis une augmentation beaucoup plus progressive qui demande six mois pour aboutir à un chiffre normal. Chez les enfants, la reconstitution globulaire est beaucoup plus rapide que chez les adultes, encore une raison pour opérer jeune.

Le chiffre de l'hémoglobine monte aussi, mais pas aussi vite que celui des globules. La valeur globulaire reste donc quelque temps basse. « La réparation sanguine est donc quantitative d'abord, qualitative ensuite. » (FIESSINGER et BRODIN).

Manifestations sanguines réactionnelles. — La splénectomie, en abolissant la destruction des globules rend inutile la réaction plastique médullaire. La poïkilocytose s'efface la première. Puis la réticulocytose régresse et finit par disparaître en un temps variable. Quant à la Microcytose et à l'Anisocytose, elles semblent persister ; et cela n'a rien d'étonnant si l'on admet que ces deux derniers aspects des hématies sont plutôt l'expression d'une tare des globules que celle d'une lésion de ceux-ci secondaire à l'hémolyse.

Libération pigmentaire. — La Bilirubinémie indirecte régresse rapidement après l'opération et sa courbe descend aussi vite que monte celle du chiffre des hématies. En même temps augmentent le chiffre des graisses du sérum et celui de la cholestérine sanguine (EPPINGER, NOBÉCOURT et R. MATHIEU).

L'Urobilinurie diminue rapidement et souvent, disparaît du jour au lendemain.

II) *Les Accidents immédiats.*

Nous rappellerons sous ce nom une série d'accidents, quelquefois graves, rarement mortels que l'on peut observer dans la semaine qui suit l'intervention.

Choc. — Un tableau de choc : pâleur, hypothermie, pouls faible et rapide, dyspnée sine materia, peut se constituer dans les heures qui suivent immédiatement l'intervention. Il cède en général à une thérapeutique stimulante, mais son traitement de choix, c'est la *transfusion* qui devrait toujours être pratiquée après une splénectomie pour ictère hémolytique.

Hémorragie par la plaie opératoire. — Quelques heures après la splénectomie, il peut se produire une hémorragie en nappe par rupture secondaire de petites veines. Cette hémorragie, qui cède à une thérapeutique banale, est rarement grave.

Accidents pulmonaires. — Entre le second et le cinquième jour, il est assez fréquent d'assister à la constitution d'une *congestion pulmonaire* dont la bénignité habituelle contraste avec celle du *gros bloc d'hépatisation* dont on essaiera d'éviter l'apparition par le vaccin préventif. Une fois constituée, cette condensation pulmonaire demande à être traitée surtout par l'oxygène et la digitale.

LES SUITES ELOIGNÉES.

1) *Cas favorables.*

Voici ce qui est advenu des malades de la Clinique MAYO, de Rochester (Statistique publiée par PEMBERTON) : 86 % vivent encore. 83 % sont en bonne santé, 11 sont morts après guérison opératoire : 6 d'affection intercurrente, 4 d'une affection en relation avec leur maladie, de cirrhose, d'hémorragie, d'anémie grave, 1 d'affection indéterminée.

Ainsi, on peut dire que, dans la majorité des cas la splénectomie est suivie d'un retour à la santé presque total. Seuls quelques petits troubles fonctionnels peuvent, en effet, venir jeter une note discordante. Ces troubles sont tous liés à la disparition de la rate-organe réservoir. Chez les sujets splénectomisés, l'asphyxie, la fatigue, les hémorragies, l'altitude sont mal supportés, car ils ne sont pas suivis de chasse globulaire.

II. Résultats imparfaits.

Il serait souhaitable pour éviter une interprétation erronée des statistiques que l'on classât les résultats imparfaits en *Récidives pures et simples*, et *Développement ultérieur d'affections favorisées par la splénectomie*.

1) *Récidives pures et simples*.

ROTH a décrit un cas de récurrence, HERFARTH en a décrit 4. R. GRÉGOIRE et P.-E. WEILL interprètent un de leur cas (récurrence 8 mois après l'opération) par l'existence de lésions hépatiques. PEMBERTON a eu 2 résultats strictement nuls : la splénectomie n'ayant rien changé à la symptomatologie.

CAMPBELL, cité par DAWSON OF PENN, possède une

observation de résultat incomplet par persistance d'une anémie qui ne s'améliorait que lentement 3 ans après l'opération.

MARCHIAFAVA vit mourir un an après l'opération son malade qui présentait de l'hémosidérinurie, sans qu'aucune amélioration ne se soit marquée.

Chez la malade de LIVINI, jeune fille de 32 ans, la splénectomie après avoir donné une très brève rétrocession des signes n'empêcha pas l'anémie de reparaître 5 mois plus tard.

Citons enfin le cas de VIDAL, de GENNES et LACDAT, dont la malade fut à nouveau anémique et subictérique 2 ans après l'opération, bien que sa résistance globulaire fût à ce moment presque normale.

BECKMANN et JÄDERHOLM virent 3 ans après l'opération une malade qui était encore jaune et avait une Bilirubinémie indirecte élevée.

2) *Affections paraissant favorisées par l'opération.*

Infections aiguës. — Un malade de MULBRADT mourut d'endocardite infectieuse après une angine, 6 mois après la splénectomie. Il en fut de même pour un malade de PEMBERTON.

Infections chroniques. — C'est à T. BECKMANN et B. JÄDERHOLM que revient le mérite d'avoir insisté sur la possibilité du développement d'infections chroniques (tuberculose par exemple) chez les splénectomisés. D'une façon générale, les travaux de WEINERT, de SCHOENBAUER avaient mis en évidence les modifications sanguines parfois importantes que la splénectomie laissait derrière elle. VON HENSE-

MANN, BARCROFT, SILVESTRINI et bien d'autres avaient montré expérimentalement la diminution de résistance des animaux splénectomisés vis-à-vis des infections et de la fatigue.

APOLANT, BRANCATI, OSER et PRIBRAM (cités par BECKMANN et JÄDERHOLM) ont mis en évidence la facilité avec laquelle chez les splénectomisés, l'implantations de tumeurs peut être réalisée.

BECKMANN et JÄDERHOLM insistent surtout sur la fréquence avec laquelle la *tuberculose pulmonaire* semble se développer chez les splénectomisés pour ictère hémolytique.

Ils commencent par rappeler que sur les 5 cas opérés par TROELL, l'un mourut, après deux ans, de tuberculose pulmonaire, l'autre, après 3 mois, de tuberculose péritonéale ; un troisième avait une adénopathie cervicale à ganglions en partie liquéfiés et dans le hile de sa rate un ganglion dont l'aspect était celui des ganglions tuberculeux.

Des cas analogues sont cités par EUREN et EDMANN. TROELL, puis FABER, ont observé le développement d'une pleurésie séro-fibrineuse pendant la convalescence de l'opération.

En 1932, BECKMANN et JÄDERHOLM publient l'observation d'un malade appartenant à une famille hémolytique, splénectomisé en 1926, qui, après une série de troubles comparables à ceux de l'imprégnation bacillaire, eut une caverne dans le poumon droit avec un épanchement pleural bilatéral.

Ainsi, le nombre de cas de Tuberculose pulmonaire chez les splénectomisés pour ictère hémoly-

tique paraît considérable aux auteurs précédents.

Sur leur ensemble de 18 cas de splénectomie, 8 malades qui, jamais avant l'opération, n'avaient montré de signes de tuberculose pulmonaire, présentèrent dans la suite des symptômes non douteux d'imprégnation bacillaire.

Conclusions

I. Les Ictères hémolytiques, — dont la connaissance est dûe aux beaux travaux de MINKOWSKI, de CHAUFFARD, de WIDAL et ABRAMI et de leurs élèves — sont peut-être moins rares qu'on ne le croit généralement.

II. La recherche systématique de certains stigmates hématologiques, tels que : LA BILIRUBINÉMIE INDIRECTE A UN TAUX ÉLEVÉ, LA RÉTICULOCYTOSE A UN CHIFFRE DÉPASSANT CINQ A DIX POUR CENT, permet de penser plus souvent au diagnostic d'Ictère hémolytique, avant même de mesurer la résistance globulaire.

III. Certaines HÉMOGLOBINURIES, certaines HÉMO-SIDÉRINURIES semblent rentrer aussi dans le cadre des Ictères par hémolyse, quand on recherche systématiquement les stigmates sanguins que nous venons de souligner.

IV. LA LIGATURE DE L'ARTÈRE SPLÉNIQUE nous paraît moins mériter la vogue qu'elle a connue pendant ces dernières années dans le Traitement des Ictères hémolytiques.

V. LA SPLÉNECTOMIE semble être jusqu'à présent la thérapeutique la meilleure de toutes les formes

d'Ictère Hémolytique Constitutionnel, encore qu'elle n'agisse que sur une fraction restreinte du Système réticulo-endothélial et que des reprises de la « Maladie hémolytique » soient encore possibles après l'intervention.

CHAPITRE VIII

Observations

Observations personnelles de Chalier

(dans sa thèse)

OBSERVATION I

D..., Joanny, âgé de 28 ans, employé dans une usine de teinture, entré à la clinique du prof. J. Teissier le 24 septembre 1908.

Son grand-père paternel était ictérique depuis l'âge de 40 ans. Il est mort à 74 ans avec des troubles urinaires.

Son père est ictérique. Nous en donnons l'observation.

Il a six frères ou sœurs. Trois d'entre eux sont nettement atteints de jaunisse et nous en donnons les observations. Un quatrième, habitant à l'étranger, le serait aussi. Les autres se portent bien.

Lui-même fait remonter son ictère à l'âge de 11 ans. Cet ictère serait survenu à la suite d'une scarlatine. C'est dans la convalescence de cette maladie qu'on lui aurait reconnu un « teint pas naturel », puis petit à petit l'ictère se précisa. C'est surtout depuis une dizaine d'années qu'il est très marqué. Il subit d'ailleurs des variations notables, et se fonce notamment quand surviennent des crises douloureuses siégeant à l'épigastre et dans les deux hypocondres, et ne se prolongeant guère au delà de quelques heures ou d'une journée ; parfois, elles ne durent que six minu-

tes. Jamais d'irradiations dans l'épaule. Il s'agit de douleurs vives sous forme de piquées jointes à une impression de forte constriction à la base du thorax. L'intensité de ces phénomènes est en raison inverse de la longueur des crises. Ces crises sont fréquemment accompagnées de vomissements mucobiliaux et précédées parfois de vomissements aqueux, d'aigreurs et de pyrosis.

Dans l'intervalle de ces paroxysmes, l'état général est bon, l'appétit est conservé, les fonctions digestives se font normalement. Les périodes de calme sont plus ou moins longues. Le malade, au total, a éprouvé dans ces dix dernières années une vingtaine de crises.

Dans ces derniers mois elles sont devenues plus fréquentes, et il s'est produit un amaigrissement de 3 à 4 kilogrammes.

Les selles n'ont jamais été décolorées ; elles sont plus foncées au moment des paroxysmes.

Jamais de purit. Pas d'hémophilie. Pas d'autres hémorragies que quelques rares épistaxis.

Au moment des accès les urines sont très foncées, couleur bière brune. Urine bien.

Jamais d'affections vénériennes. Pas d'alcoolisme. Aucune autre maladie antérieure, en dehors des phénomènes liés à son ictère, qu'une scarlatine à l'âge de 11 ans et une otite suppurée à l'âge de 25 ans, suivie d'accidents méningitiques.

La femme du malade se porte bien et n'a jamais eu de fausse couche. Les deux enfants, âgés l'un de 30 l'autre de 15 mois, sont en bonne santé. Aucun n'aurait le teint jaune.

Examen actuel. — Le malade a conservé ses forces, bien qu'il ait légèrement maigri dans ces derniers mois.

Il présente une teinte jaune citron de la peau et des muqueuses. Sur son tégument cutané on ne trouve aucune tache rappelant le xanthélasma. Pas de traces de grattage.

La rate est très grosse. Elle déborde largement le rebord costal et atteint la ligne horizontale passant par l'ombilic. Elle n'est pas très sensible à la pression.

Le foie ne déborde pas le rebord costal, mais remonte un peu haut.

Au cœur on perçoit un petit souffle mésosystolique inconstant et sans propagation au niveau de la pointe. Pas de bradycardie (pouls : 84 pulsations par minute).

Rien d'anormal aux poumons.

L'examen des urines (Morel et Philippe) donne les résultats suivants :

Urines abondantes (1,420 cc. par 24 heures), un peu hautes en couleur.

Densité : 1015.

Ni sucre, ni albumine.

Pas de pigments biliaires.

Urobiline en quantité très notable.

Urée : 16 gr. 20 au litre.

Chlorures : 8 gr. 45 au litre.

Phosphates : 1 gr. 90 au litre.

Pas de glycosurie alimentaire.

Pas d'intermittences de la glaucurie.

Examen des fèces : coloration normale. Epreuve de Weber négative.

Radioscopie (Chanoz) : montre une très grosse rate. Le foie est légèrement hypertrophié.

Examen du sang : a) Sang recueilli par piqûre du doigt. Numération :

Globules rouges, 2,207.000 par millimètre cube.

Globules blancs, 11,400 par millimètre cube.

Sur lames sèches on note la diminution du diamètre moyen des hématies, pas de poikilocytose nette, une polychromatophilie marquée.

Il existe le pourcentage suivant par coloration à l'hématéine éosine :

Polynucléaires : 79 p. 100.

Mononucléaires : 20 p. 100.

Eosinophiles : 1 p. 100.

Un globule rouge à noyau (normoblaste) sur 300 éléments nucléés.

Hémoglobine, 7 p. 100 avec l'appareil de Malassez. La valeur globulaire est donc à peu près normale.

b) Sang recueilli par ponction veineuse.

Le sang ainsi recueilli se coagule dans les délais normaux. La rétraction du caillot s'effectue bien.

Le sérum exsudé est très coloré, il donne la réaction de Gmelin. Le dosage des albumines coagulables du sérum (Morel) donne 72,1 p. 1.000.

La recherche de la résistance globulaire a été faite par le procédé des hématies déplasmatisées de Widai :

Début de l'hémolyse à 0,60 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima à 0,38 NaCl p. 100.

Il y a donc un abaissement très notable de la résistance minima.

Une seconde recherche de la résistance globulaire avec du sang complet, recueilli par piqûre du doigt, indique le début de l'hémolyse à 0,56 p. 100. La diminution de la résistance minime est donc ici moins marquée.

La recherche des hématies granuleuses (coloration vitale avec le bleu de Unna) montre que celles-ci sont très abondantes. Elles atteignent la proportion de 20 %.

20 octobre. — Jusqu'ici, pendant son séjour encore court à la clinique, notre malade a présenté une amélioration réelle, son poids a augmenté de 2 kil. 1/2 en trois semaines. L'ictère a eu des variations, mais avec diminution, coïncidant avec une coloration épinard des matières fécales. Un coryza vient de le foncer davantage. Diminution de l'urobilinurie.

La température est restée constamment normale.

La médication jusqu'ici a consisté seulement en ingestion quotidienne de 100 grammes de moelle de veau, que nous avons dû supprimer au bout d'une douzaine de jours, en raison du dégoût qu'elle inspirait et de quelques troubles digestifs qu'elle provoquait. Nous venons de la remplacer par le protoxalate de fer, 0 gr. 40 par jour.

Le 20 octobre nous pratiquons à nouveau l'examen du degré de la résistance des hématies (procédé des hématies déplasmatisées) :

Début de l'hémolyse à 0,56 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,48 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima à 0,34 NaCl p. 100.

Il y aurait donc un léger degré de relèvement de la résistance maxima des hématies.

Recherche de l'autoagglutination négative.

Isoagglutination positive avec le sérum d'un malade, négative avec le sérum d'un autre.

Le sérum du malade mis en contact (30 gouttes) avec une goutte de son propre sang ou une goutte d'un sang étranger, porté à l'étuve à 37°, ne présente pas de pouvoir hémolytique spécial.

De même, le sérum d'autres malades dans les mêmes conditions n'a pas de pouvoir hémolytique spécial vis-à-vis du sang du malade.

De même, le sérum d'autres malades dans les mêmes conditions n'a pas de pouvoir hémolytique spécial vis-à-vis du sang du malade.

26 octobre. — Depuis quatre jours les matières ont pris une teinte épinard. Le teint s'est éclairci, sans qu'il y ait toutefois disparition de l'ictère. Aucune douleur. Le malade va mieux, a engraisé, se sent plus vaillant.

27 octobre. — Globules rouges : 3.255.000.
Globules blancs : 12.400.
Valeur globulaire (Sahli) : 0,70.
Hémoglobine (Malassez) : 6 /12,7.

Même pourcentage d'hématies granuleuses.

3 novembre. — Globules rouges : 3.410.000.
Globules blancs : 10.912.

6 novembre. — Résistance globulaire (hématies déplacées) :

Début de l'hémolyse : 0,60.

Hémolyse forte : 0,38.

Hémolyse maxima : 0,34.

Autoagglutination négative.

Sérum toujours jaune assez foncé avec réaction de Gmelin positive.

Autohémolyse (30 gouttes sérum D... + une goutte sang D... à l'étuve à 37°) négative en 18 heures, incomplète en 40 heures.

Isohémolyse (30 gouttes sérum D... + une goutte de sang d'une lithiase biliaire), hémolyse incomplète en

40 heures. Même épreuve négative avec le sang d'une cardiopathie bien compensée.

Dans les urines, peu d'urobiline. Pas de pigments biliaires.

Le malade part chez lui.

A la date du 24 novembre, le docteur Rigot, de Saint-Chanond, communique très aimablement les renseignements suivants :

Dès le lendemain de son arrivée, le malade a repris pendant 48 heures une série de crises douloureuses d'une à deux heures de durée chacune. Sensation de constriction violente à l'épigastre et surtout dans la région du foie. Le foie, contre son habitude, était d'ailleurs augmenté de volume et dépassait les fausses côtes de deux travers de doigt. La pression à ce niveau était très douloureuse. Par contre, la rate ni sensible, ni plus grosse que d'ordinaire. En même temps ictère très prononcé, surtout à la face et aux conjonctives, coloration jaune foncé. Urines biliaires. Selles abondantes (8 à 10 par jour), de coloration verte, porracée. Pas de vomissements. Pas d'élévation de température. Après 48 heures, toute douleur a disparu, le foie a diminué de volume et l'ictère redevient plus clair. Au sujet de la cause de cette crise, ni n'y a eu ni fatigue, ni écart de régime, mais seulement émotion assez vive de retrouver ses deux enfants qu'il n'avait pas vus de quelque temps.

L'examen de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées donne :

Début de l'hémolyse à 0,66 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,60 NaCl p. 100.

Hémolyse totale à 0,40 NaCl p. 100.

Même abondance d'hématies granuleuses.

OBSERVATION II

D..., Aurélie, âgée de 32 ans, célibataire.

Dès la naissance, l'ictère fut reconnu par les parents. Les conjonctives étaient teintées en jaune, mais la peau à

peine pigmentée. Il reste ainsi atténué au point que la malade ne s'en aperçut pas avant l'âge de 15 ans. C'est à cette époque, où elle commença à être réglée, que les téguments prirent une teinte jaune assez nette pour attirer l'attention, et qui depuis s'est progressivement accentuée. Cette teinte est surtout marquée au niveau de la face et des conjonctives.

L'ictère est sujet à variation. Il est des périodes durant dix ou vingt jours en moyenne, parfois un mois où la jaunisse est plus foncée ; pendant un laps de temps parfois de plusieurs mois, elle est plus claire.

Dans la même journée existent aussi des alternatives d'accroissement et de diminution. L'ictère est souvent plus foncé le matin que l'après-midi vers 4 ou 5 heures ; les dimanches la malade va se promener dans la campagne et elle remarque que son teint devient plus clair.

Jamais de xanthopsie. Pas de prurit.

Les digestions s'effectuent bien. La malade suit un régime où prédominent le laitage, les viandes blanches, et d'où sont exclues les sauces et les matières grasses, qui déterminent un dégoût prononcé et provoquent parfois des vomissements.

La malade va régulièrement à la selle tous les jours. Elle se dit néanmoins constipée. Ses matières sont toujours très dures. Leur coloration est normale, quelquefois jaune clair, d'autres fois surcolorées, jamais décolorées.

De temps en temps, en moyenne trois ou quatre fois par an, surviennent des crises douloureuses à l'épigastre avec irradiations vers la région de l'hypocondre gauche. Ces paroxysmes, qui peuvent, avec une intensité variable, durer une semaine, s'accompagnent de vomissements fréquents, surtout bilieux. Normalement, pas de douleurs dans la région splénique, au repos.

Depuis assez longtemps, essoufflement facile sous l'influence de certains efforts, tels qu'ascension d'escaliers, marche prolongée. Cette dyspnée d'effort coïncide avec quelques palpitations et une douleur dans la région de la rate. La malade est un peu faible et anémique. Elle accuse, lorsqu'elle passe brusquement de la position couchée ou penchée en avant, à la station verticale, des lour-

deurs de tête, des vertiges. Les épistaxis sont assez fréquentes, sans rapport avec les époques menstruelles, d'ailleurs les règles sont régulières et abondantes.

A l'examen somatique, ictère généralisé à tout le corps, avec coloration franche des conjonctives et des muqueuses bucco-linguale et vélo-palatine. Pas de xanthelasma.

Le foie n'est pas gros, il ne dépasse pas le rebord costal et la palpation de l'hypocondre droit n'éveille aucune sensation douloureuse.

La rate est très augmentée de volume. Son pôle inférieur est perçu par la palpation à deux bons travers de doigt et sa matité transversale quatre travers de doigt.

Il n'y a rien à relever dans les autres organes, sauf un léger souffle mésosytolique perçu à l'auscultation du cœur dans presque toute l'étendue de l'aire précordiale.

Le poulx bat 84 fois par minute.

Les urines sont hautes en couleur. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine. Elles donnent nettement la réaction de l'urobiline. Pas de pigments biliaires.

Examen du sang :

Globules rouges : 2.278.500 par millimètre cube.

Hémoglobine : 6,25 p. 100 avec appareil Malassez.

Globules blancs : 10.300 par millimètre cube.

Le pourcentage des éléments blancs donne les chiffres suivants, avec coloration au triacide :

Polynucléaires neutrophiles : 78 p. 100.

Eosinophiles : 0,5 p. 100.

Mononucléaires : 21,5 p. 100.

Nous avons trouvé en moyenne un globule rouge à noyau (normoblaste) pour 100 globules blancs. Nous avons rencontré un myélocyte sur 300 éléments nucléés.

Les globules rouges sont en général de diamètre plutôt petit. Anisocytose modérée.

Polychromatophilie assez accusée.

Les hématies granuleuses recherchées par le procédé vital de Widal avec le bleu de Unna se montrent dans la proportion de plus de 20 p. 100.

La recherche de la résistance globulaire, par le procédé des hématies déplasmatisées, a donné les résultats suivants :

Début de l'hémolyse : dans 0,58 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à : 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima : 0,34 NaCl p. 100.

La coagulation est normale ainsi que la rétraction du caillot.

Le sérum renferme une petite quantité d'urobiline visible à la lumière d'un bec à incandescence. Pas de pigments biliaires dans le sérum. Albumines coagulables du sérum : 71,4 p. 1.000.

OBSERVATION III

D... Edouard, 29 ans, perceur sur métaux, célibataire.

Il n'a pas eu de maladies dans sa première enfance, mais à 13 ans, il contracta, en même temps que son frère Joanny (Obs. I), la scarlatine.

Il devint jaune dès ce moment, mais la coloration de la peau ne devint apparente pour le malade que vers l'âge de 16 ans. La teinte ictérique ne fut très nette que vers 24 ans. Elle est d'ailleurs très variable depuis et présente des alternatives d'accentuation ou d'atténuation dans son intensité. Le malade a remarqué qu'une promenade en plein air et surtout en montagne la fait diminuer très manifestement. Certains jours aussi, sans cause appréciable, l'ictère est plus ou moins foncé. Il ne s'accompagne pas de prurit. Pas de xanthopsie. Jamais d'hémorragies.

Les urines sont d'ordinaire fortement colorées, d'avantages le soir qu'au réveil.

Les matières n'ont jamais été décolorées ; quelquefois teinte jaune clair, le plus souvent normale. Constipation habituelle.

Les digestions sont assez bonnes, à condition de surveiller le régime et d'exclure de l'alimentation les mets épicés, les sauces, les graisses surtout, qui provoquent des renvois, des nausées et une sensation de dégoût.

Le malade ne se sent pas très faible. Cependant, il présente quelques troubles légers de la vue, qui se trouble un peu quand il passe rapidement de la station penchée à la station debout.

Il y a neuf ans, il fut soigné pour des troubles dyspeptiques assez vagues — douleurs abdominales assez imprécises, ballonnement et pesanteur épigastrique après les repas — qui persistèrent, plus ou moins accusés, pendant trois ans.

Il y a six ans survinrent quelques douleurs passagères dans l'hypocondre gauche. Douleurs dorsales il y a deux ans.

Depuis quelque temps, pesanteurs ou mêmes sensations plus ou moins douloureuses dans la région splénique, mais sans irradiation aucune ni à l'épigastre, ni dans le dos, ni dans la région hépatique. Il n'a jamais subi, comme son frère Joanny ou sa sœur Aurélie, de vraies crises douloureuses abdominales.

Pas d'alcoolisme. Aucune affection vénérienne.

L'examen, pratiqué le 11 octobre 1908, révèle un *ictère* net, mais pas très foncé, de teinte citron clair. Il n'existe pas de traces de grattage. Pas de xanthelasme. Pas de bradycardie.

La pointe bat dans le quatrième espace. Petit souffle mésosytolique endopexien. Souffle veineux continu des jugulaires, surtout accusé à droite. Pas de souffle oculaire.

Rien aux poumons.

Le *foie* ne dépasse pas le rebord costal. La palpation de l'hypocondre droit est absolument indolore.

La *rate* est très grosse. Elle descend à 3 centimètres au-dessous d'une ligne horizontale passant par l'ombilic. On perçoit très bien à la palpation les incisures de son bord antérieur. Elle est dure, mais n'est pas sensible ; elle garnit tout le flanc gauche. Verticalement, elle donne une matité de 14 centimètres de hauteur sur 12 centimètres de largeur environ.

Rien d'anormal aux autres organes.

Les *urines* émises peu après le repas sont pâles, mais plus tard (3 ou 4 heures de l'après-midi), elles deviennent hautes en couleur. Elles ne renferment ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, mais donnent nettement la réaction de l'urobiline avec l'acétate de zinc.

Examens du sang :

Globules rouges 3.433.200 par millimètre cube.

Hémoglobine (avec l'appareil de Malassez : 7 p. 100.

Globules blancs : 9,300.

L'examen des lames donne pour les globules blancs le pourcentage suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 84,5 p. 100.

Eosinophiles : 2 p. 100.

Mononucléaires : 13,5 p. 100.

Nous n'avons vu qu'un seul globule rouge à noyau (normoblaste) sur 250 éléments nucléés. Nous n'avons rencontré aucun myélocyte.

Pas de poikilocytose. L'anisocytose est très modérée. Les hématies ont des dimensions légèrement inférieures à la normale.

Polychromatophilie accusée.

Hématies granuleuses (procédé de Widal, coloration au bleu de Unna) : 14 à 15 p. 100.

La résistance globulaire a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées.

Début de l'hémolyse : 0,56 NaCl p. 100.

Hémolyse forte 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima : 0,36 NaCl p. 100.

La coagulation et la rétraction du caillot s'effectuent normalement.

Le sérum est beaucoup plus coloré que normalement, cependant la réaction de Gmelin n'a pas été très nette. On trouve des traces très faibles d'urobiline visible seulement à l'éclairage intensif à la lampe à arc. Albumine coagulable du sérum : 73,8 p. 1.000 (Morel).

Le pouvoir hémolytique du sérum n'a pas été recherché.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une femme de 62 ans, entrée salle Carnot le 13 janvier 1909, pour un ictère dont la date d'apparition remontait à un ans. Personne dans sa famille ne fut lithiasique et ne présente de jaunisse quelconque. La malade eut trois enfants : deux sont morts d'affection

indéterminée ; la troisième est une jeune fille, actuellement en assez bonne santé, mais qui, notons-le en passant, a été soignée pour hémophilie.

Dans le passé de notre malade, on découvre des troubles gastriques, avec vomissements bilieux, survenus à 44 ans ; il est difficile d'obtenir des renseignements précis sur ces accidents qui nécessitèrent un repos au lit de trois mois ; un régime sévère fut alors institué ; il n'y eut pas de teinte subictérique des conjonctives. Peut-être était-ce un ulcère de l'estomac.

Depuis lors, l'état général resta assez satisfaisant, mais, au début de l'année dernière, apparut de l'ictère, à la suite d'une émotion violente. Aucune douleur ne marqua son début ; il survint brusquement, sans phénomène prémonitoire, et en quelques heures colora assez intensément le revêtement cutané. Des alternatives nettes d'accentuation ou de diminution ont été notées à plusieurs reprises, sans que jamais se manifestât la moindre colique hépatique.

Peu après l'installation de l'ictère, la malade se mit à vomir ; elle affirme que ces vomissements ont toujours été purement bilieux, jamais alimentaires ; ils se produisaient de préférence le soir et ne contenaient pas de sang. Les matières auraient été un peu moins colorées au début et la constipation fut permanente. L'appétit diminua, les forces déclinerent, l'amaigrissement survint, rapide au point qu'en un an la malade aurait perdu 20 kilos.

A l'entrée elle se présentait très amaigrie, avec un aspect cachectique et de l'œdème au niveau des malléoles. L'ictère, très accusé, teintait en jaune foncé la totalité du tégument, plus particulièrement la face, et colorait intensément les muqueuses. Quelques cicatrices de grattage témoignaient d'un prurit léger. Les matières n'étaient pas décolorées ; la bradycardie faisait défaut ; on ne notait pas de xanthélasma. Les urines renfermaient quelques pigments biliaires, mais la réaction de Gmelin n'était pas très accusée. On ne fit pas tout d'abord la recherche de l'urobiline.

L'examen viscéral révélait la tuméfaction du foie dur, douloureux à la pression, un peu irrégulier, mais sans

grosses bosselures, comblant l'épigastre, descendant de plusieurs travers de doigt au-dessous de l'ombilic. De ce fait, la palpation de l'estomac était impossible ; l'examen était négatif. L'intestin paraissait indemne ; le toucher rectal ne décela aucune tumeur. Quelques ganglions étaient dans les aines, un peu gros. Il n'y avait pas de ganglions sus-claviculaires.

Le 19 janvier survint brusquement une grosse hématomèse, accompagnée d'un abondant mélæna ; le malade perdit alors environ un litre de sang et s'anémia. Pendant quelques jours, les matières restèrent colorées par le sang.

Le 26 janvier, des épistaxis répétées, abondantes, par les deux narines, mais surtout la droite, vinrent compliquer le tableau clinique et affaiblir la malade. Le teint prit un aspect jaune sale, un peu terreux. L'examen des urines donna une réaction de Gmelin légèrement positive : la présence de l'urobiline fut révélée par la réaction de Grimberty.

Le 30 janvier apparurent des hématuries, avec coloration rouge clair des urines.

En présence de pareils symptômes, le diagnostic d'ictère grave s'imposait. Les caractères mêmes de l'ictère permettaient d'admettre qu'il n'était pas le fait d'une rétention. Aussi eût-on recours à l'examen du sang. La numération donna les résultats suivants :

Globules rouges : 1.800.000.

Globules blancs : 27.125.

Polynucléaires neutrophiles : 65,5.

Polynucléaires éosinophiles : 1.

Polynucléaires basophiles : 0,5.

Lymphocytes : 14.

Mononucléaires : 17.

Myélocytes : 2.

Hématies nucléées (normoblastes) : 1 sur 100 éléments blancs.

Valeur globulaire : 0,7 (Sahli).

L'anisocytose et la polychromatophilie sont assez marquées.

La recherche des *hématies granuleuses* a été faite selon

la technique préconisée par Widal avec le bleu polychrome de Unna. Elle a porté sur 1.800 globules rouges. 135 étaient granuleux, soit une proportion de 7,5 p. 100. Leurs dimensions étaient grandes, presque autant que celles des polynucléaires.

La *résistance globulaire* a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées, conseillé par Widal. Elle était assez nettement diminuée.

$$\begin{array}{rcl} H_1 & = & 0,52 \text{ NaCl p. 100.} \\ H_2 & = & 0,42 \quad \gg \\ H_3 & = & 0,34 \quad \gg \end{array}$$

Le *sérum* jaune donnait une réaction de Gmelin légèrement positive. Il ne contenait pas d'urobiline en quantité appréciable par la réaction de Grimbert, et ne possédait pas de pouvoir hémolytique spécial ni sur les globules de la malade, ni sur des globules étrangers.

L'*autoagglutination* des hématies a été positive. Elle était complète en un quart d'heure.

L'*isoagglutination* n'a pas été recherchée.

La malade, dont l'état était très mauvais, et qui présentait depuis quelques jours des taches purpuriques sur les membres inférieurs, est morte le lendemain de ces diverses recherches hématologiques. Il a donc été impossible de les refaire.

Les résultats de l'autopsie sont assez intéressants. Le plastron que l'on sentait au creux épigastrique était formé par une lame hépatique très dure, infiltrée de noyaux néoplasiques apparaissant en surface comme des taches de bougie. Le foie a contracté de nombreuses adhérences avec le péritoine pariétal ; il est très volumineux ; mais, dans son lobe droit, les noyaux cancéreux sont assez petits et peu nombreux. La vésicule biliaire est emprisonnée dans une gangue d'adhérences ; petite, elle ne contient pas de bile et se trouve rétractée sur un calcul unique, assez gros, des dimensions d'un œuf de pigeon. L'hépatique est libre et se laisse cathétériser. La lumière du cholédoque est un peu rétrécie à sa partie inférieure, mais sans oblitération vraie.

L'estomac apparaît très dilaté. Dans la région sous-hépatique et de la petite courbure, on distingue une masse

dures, lardacées, soudant entre eux l'estomac, le foie et le pancréas. Après dissection, on reconnaît qu'il s'agit d'un cancer ulcéré développé sur la petite courbure et la face postérieure de l'estomac, à une assez grande distance du pylore pour laisser indemne le sphincter.

Un noyau néoplasique, du volume d'une noisette, est situé à la paroi externe du cæcum.

Macroscopiquement, le cœur et les poumons sont normaux. Les reins, un peu scléreux, sont légèrement pâles. La rate, augmentée de volume (400 grammes), paraît très congestionnée.

L'examen histologique a confirmé la nature cancéreuse de la tumeur gastrique, du nodule cæcal et des noyaux de généralisation hépatique.

Au niveau du foie, indépendamment des lésions cancéreuses, il existe un épaississement de la capsule de Glisson, d'où partent quelques travées fibreuses, d'évolution assez récente. Les espaces portes montrent une surabondance de cellules rondes, sans qu'on note cependant des altérations spéciales des vaisseaux portes ou hépatiques, ni du canal biliaire. Dans les lobules, les capillaires sont un peu dilatés. Les cellules offrent un noyau pâle, mal coloré. Le protoplasma présente une légère surcharge pigmentaire.

Sur les coupes de la rate, on distingue un tout petit nombre de corpuscules de Malpighi. Les globules rouges, tassés les uns contre les autres, sont l'indice d'une congestion splénique assez nette, mais qui ne prédomine pas dans les cordons de Billroth. Les sinus ne sont nullement privés de sang. Les signes de macrophagie sont très atténués.

On remarque un léger degré de sidérose rénale.

Sur les frottis de moelle osseuse, on parvient à colorer au Pappenheim quelques hématies granuleuses. Sur préparations fixées, on reconnaît une certaine abondance de myélocytes et d'hématies nucléées.

OBSERVATION V

G... Marie-Louise, couturière, 31 ans, entre salle Carnot le 15 mai 1909, avec un ictère très marqué et une grande dépression physique.

Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires. Dans sa famille il n'y a ni lithiasiques, ni tousseurs, ni albuminuriques.

Personnellement, scarlatine dans sa première enfance. Pas d'autres maladies.

Régulièrement réglée, elle a eu quatre enfants bien portants ; elle est à sa cinquième grossesse.

Elle nie toute spécificité et tout éthylysme ; on n'en retrouve aucun stigmat.

Il y a huit ans elle eut une douleur abdominale qualifiée de colique hépatique et qui fut suivie d'un léger ictère.

La grossesse actuelle, à huit mois et demi, suivait un cours normal, quand il y a huit jours apparurent des malaises digestifs, des coliques, des nausées. Puis brusquement surviennent des douleurs dans la région hépatique, les forces s'abattent, l'appétit disparaît. L'ictère s'installe, puis ce sont des hémorragies gingivales et buccales, des épistaxis, des hématuries, du méléna sans hématoméses, du purpura enfin.

Il y a trois jours la vue s'obscurcit ; l'œil droit n'y voit bientôt plus, et c'est ce qui effraie le plus la malade. A noter aussi dans ces trois derniers jours un état gastro-intestinal très mauvais, de grands œdèmes, des flots d'albumine et enfin une dyspnée très intense.

A l'entrée, malade très anémiée, aux muqueuses décolorées, ictère généralisé, plus foncé à la face. Il existe un œdème assez étendu des membres inférieurs et de la bouffissure du visage. Le purpura se présente en petites taches multiples au thorax et à l'épigastre, en larges ecchymoses aux cuisses, en rares taches aux bras.

Oppression avec 38 mouvements respiratoires à la minute. Crachats bigarrés, sales, striés de sang avec des teintes rouges, jaunes ou brunes. Aux deux bases matité et à l'auscultation un amas de petits râles fins, serrés, sous-crépitants, inspiratoires, fixes, sans souffle.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace. Bruits sourds. Pouls régulier à 98 ; 17 de tension.

La langue est sale, fuligineuse, la bouche recouverte de filaments sanguinolents, les gencives en perpétuel suintement.

Malade constipée. Abdomen météorisé. Le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, il est un peu douloureux à la pression.

La rate mesure approximativement 10 centimètres de large sur 13 de hauteur ; elle est nettement perçue au-dessous du rebord costal. Il n'y a pas d'ascite.

Les urines, rares et sanglantes, montrent dans leur dépôt de nombreux globules rouges, sans pus ni cylindres.

Le mélæna est évident dans les selles.

Aux yeux (M. Genet) : l'examen du fond de l'œil montre une papillite légère, rosée, des hémorragies très limitées, enfin des exsudats blancs rétinien qui ressemblent à la disposition stellaire de la rétinite albuminurique.

Sang : 2.720.000 globules rouges. Valeur globulaire 0,92 au Sahli.

Urée : 8 gr. 77 par litre (0 l. 650).

Le 18 mai : Globules rouges : 2.418.000.

— blancs : 11.240.

Valeur globulaire 0,94 (Sahli).

L'examen sur lames par coloration au Giemsa et à la thionine orange β a donné :

Polynucléaires neutrophiles	71 p. 100
— basophiles	3
— éosinophiles	1,5
Grands mononucléaires.	7,5
Moyens mononucléaires.	4
Lymphocytes.	13

Pas de myélocytes. Pas d'hématies nucléées. Relativement peu d'hématoblastes.

A la suite de douleurs, la malade est soumise à l'examen du docteur Voron, qui constate que l'enfant est mort et conseille d'attendre.

19 mai. — Dans les urines, peu de globules rouges et beaucoup d'albumine. 9 gr. 10 d'urée par litre (1.100 gr. d'urine en 24 heures). Pas de pigments biliaires.

25 mai. — Dans les urines, pas de pigments biliaires. Réaction de l'urobiline positive, mais elle est en petite quantité. Coloration normale des selles.

Globules rouges : 2.600.000.
Globules blancs : 11.000.
Valeur globulaire : 0,92.

Le pourcentage des globules blancs se rapproche du premier examen. On ne voit qu'un myélocyte sur plusieurs centaines d'éléments blancs. Plus grande rareté encore des hématies nucléées (une seule sur plusieurs lames).

La coagulation du sang retiré par ponction veineuse est normale ; la rétractilité est bonne (1/2). Le sérum, légèrement ictérique, renferme des pigments biliaires (réaction de Grimbert), mais pas nettement de l'urobiline. Il n'a pas d'action hémolytique spéciale ni sur des globules étrangers, ni sur les hématies de la malade.

Autoagglutination : incomplète en 10 minutes, forte en 15, totale en 20 minutes.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

$H_1 = 0,54$ NaCl p. 100.
 $H_2 = 0,46$ »
 $H_3 = 0,32$ »

Hématies granuleuses : 12,7 p. 100 (coloration vitale de Widal).

Ces examens ont eu lieu trois jours après que la malade eût accouché d'un enfant mort.

10 juin. — Suites de couches bonnes. L'ictère a presque totalement disparu. Tout au plus, légère teinte jaunâtre pâle des conjonctives. Il n'y a plus d'œdème, ni de purpura. Le foie n'est pas douloureux. Les urines louches, un peu troubles, renferment de l'albumine. L'état général est meilleur.

11 juin. — L'examen du sérum ne donne plus la réaction des pigments biliaires.

$H_1 = 0,48$ NaCl p. 100.
 $H_2 = 0,44$ »
 $H_3 = 0,32$ »

Autoagglutination : incomplète en 15 minutes, n'est pas parfaite en 20 minutes.

Globules rouges : 3.900.000.

Hématies granuleuses : 11 p. 100.

12 juin. — Examen du fond d'œil (Rollet). Il subsiste dans les deux yeux de nombreuses plaques blanches de dégénérescence rétinienne, mais plus d'hémorragies.

2 juillet. — La malade va bien. Elle quitte le service en bon état, guérie de son ictère et de son anémie.

15 novembre. — Revue récemment, la malade allait très bien. Elle n'a pas d'albuminurie.

OBSERVATION VI

C..., Anna, domestique, âgée de 36 ans, entre pour de l'ictère dans le service du docteur Mouisset, le 9 juin 1909.

Pas d'antécédents héréditaires notables. Pas de lithiasiques, ni d'ictériques dans sa famille.

Dans l'enfance, elle contracta la rougeole, la variole et la fièvre typhoïde.

Réglée normalement depuis l'âge de 16 ans, elle n'a jamais eu de fausse couche, un seul enfant bien portant.

Jusqu'à 30 ans, elle s'occupe de son ménage. Depuis elle tient un comptoir et quelquefois prend un verre avec ses clients ; elle se défend toutefois de tout excès alcoolique et se dit assez sobre de boissons. Elle avoue cependant quelques pituites matutinales et des cauchemars. Des renseignements étrangers permettent d'affirmer l'alcoolisme.

Depuis trois mois, toux sans expectoration, et avec parfois sensation de fièvre et amaigrissement.

Il y a trois semaines que l'on fait remarquer à la malade qu'elle avait la « jaunisse ». A la même époque survenaient des douleurs dans la région du muscle droit du côté gauche, avec tuméfaction à ce niveau. Depuis, les douleurs n'ont pas été bien violentes, puisque l'alitement ne date que de trois ou quatre jours, mais il existait une sensation de tension douloureuse, surtout lors des efforts et des secousses de toux, dans la zone parombilicale du côté gauche.

C'est depuis trois ou quatre semaines qu'ont apparu des troubles de l'appétit et de l'anorexie ; l'augmentation de volume de l'abdomen serait postérieure à la tuméfaction dans le muscle droit.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une malade au faciès un peu couperosé. Elle est assez abattue et répond mal aux questions posées. La température est à 39, le pouls bat à 120.

On note une teinte ictérique généralisée à tout le tégument, mais elle n'est pas très foncée, sauf au niveau des conjonctives. Pas de purpura.

Assez souple à droite, la paroi abdominale résiste à gauche. Cette résistance est liée à une tuméfaction occupant la gaine du grand droit gauche, dans toute sa hauteur ; la palpation bimanuelle, d'ailleurs douloureuse, permet de se rendre très nettement compte de la localisation du gonflement qui, étendu du pubis au sternum, prédomine nettement dans le voisinage de l'ombilic. La palpation à ce niveau donne une sensation de chaleur plus vive qu'à droite. On note sur toute cette zone une longue bande ecchymotique de coloration violacée. Il y a également de larges ecchymoses dans les flancs et les lombes de chaque côté. D'après l'étendue de toutes ces ecchymoses, il y a lieu de penser que l'hémorragie est considérable.

Dans son ensemble le ventre est volumineux. La paroi, très adipeuse, offre une légère circulation collatérale. L'état de la malade ne permet pas son examen en diverses positions, mais malgré qu'on n'obtienne pas de flot net, l'existence d'une certaine quantité de liquide ascitique n'est pas douteuse.

Le foie dépasse le rebord costal, mais on apprécie difficilement sa consistance et l'état de son bord antérieur. En tout cas, il n'est pas douloureux.

Le volume de l'abdomen ne permet pas de reconnaître d'une façon précise si la rate est peu ou très hypertrophiée ; elle paraît grosse.

Langue saburrale. Selles non décolorées.

On constate de l'œdème des grandes lèvres et un léger œdème des jambes.

La pointe du cœur ne peut être délimitée. Les bruits

sont rapides (120). Il existe un souffle systolique un peu rude, à maximum apexien ; on l'entend dans toute la région précordiale ; il devient plus doux sous les deux clavicules et ne se propage pas dans l'aisselle ; il varie un peu avec les mouvements respiratoires. Souffles cervical et oculaire très nets. Le sang est très pâle.

L'auscultation des poumons est négative.

Dans les urines, ni sucre ni albumine. On n'obtient pas la réaction du Gmelin.

23 juin. — Depuis l'entrée, la température a oscillé entre 38° et 39°. Le 20, elle a eu, sans frissons, une exacerbation à 40°. Le lendemain survenait une nouvelle ecchymose en bande verticale de l'ombilic au pubis.

Examen du sang : a) recueilli par piqûre du doigt.

Globules rouges : 2.170.000.

Globules blancs : 16.200.

Sur lames sèches on note un diamètre moyen des hématies à peu près normal, une anisocytose légère, pas de poikilocytose, une polychromatophilie marquée.

Le pourcentage des éléments blancs est le suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 72 p. 100.

Mononucléaires non granuleux : 26. p. 100.

Les grandes ecchymoses des flancs ont disparu, et on a vu apparaître une ecchymose, signalée le 23 et qui a disparu. Depuis que cette ecchymose s'est produite, le malade se plaint de difficulté à uriner.

La quantité des urines a varié de 400 grammes à 1 litre, mais on n'a jamais pu être sûr de les recueillir en totalité. Elles ont conservé le même aspect : rouge foncé, uratiques. L'acide azotique donnait un gros disque d'urates, mais ne révélait ni albumine, ni pigments biliaires. La réaction de Gmelin faisait donc défaut, mais celle de Grimbert, en opérant sur une assez grande quantité d'urine, donnait un résultat positif permettant d'affirmer des traces de pigments biliaires. Egalement traces d'acides biliaires. La réaction de l'urobiline était assez intense. Pas d'indican. L'urée, par vingt-quatre heures, atteignait 13 grammes environ, avec un régime liquide à base de lait.

Les selles n'ont jamais été décolorées. Il n'y a pas eu de vomissements.

On constate aujourd'hui un œdème des grandes lèvres, assez considérable du côté droit. Il n'est pas en rapport avec l'œdème léger qui, aux membres inférieurs, intéresse seulement le pourtour des malléoles et la face interne des cuisses.

Les examens quotidiens n'ont rien révélé d'anormal par ailleurs. Du côté du pouls on n'a observé que de la tachycardie liée à l'état fébrile ; jamais de ralentissement. Le prurit n'a pas ou presque pas existé ; on ne remarque aucune trace de grattage. Les souffles cervicaux et céphaliques persistent. L'auscultation des poumons ne révèle rien de particulier.

1^{er} juillet. — Résistance globulaire :

$H_1 = 0,58$ NaCl p. 100.

$H_2 = 0,46$ »

$H_3 = 0,32$ »

Globules blancs : 18.000.

Globules rouges : 1.550.000.

Hématies granuleuses : 14,4 p. 100.

Autoagglutination positive.

Isoagglutination : a) positive : 10 gouttes de sérum $\pm$ 1 goutte de globules rouges d'un ictère faiblement hémolytique.

b) Négative : 10 gouttes de sérum + 1 goutte de globules rouges d'un ictère à résistance globulaire augmentée chez un cirrhotique.

Les examens du sérum et la recherche de ses propriétés ont donné les mêmes résultats que le 23 juin.

7 juillet. — L'état d'abattement physique et intellectuel de la malade a été progressivement croissant ; elle est morte dans le coma avec un ictère très accusé.

L'autopsie a été pratiquée le 8 juillet à 4 heures et demie de l'après-midi.

Cadavre en bon état de conservation. Adiposité prononcée, non seulement sous-cutanée, mais aussi épiploïque et périrénale.

Sous le tégument de l'abdomen, nombreuses suffusions hémorragiques assez récentes, mais de peu d'étendue.

Après évacuation de 10 litres environ d'un liquide ascitique de teinte ictérique, on aperçoit le côlon et l'estomac très distendus par les gaz.

L'abdomen ouvert, on reconnaît sur sa surface péritonéale, correspondant à la gaine du muscle grand droit du côté gauche, une grande tache rouge lie de vin, de près de 25 centimètres de long sur 7 à 8 de large. La paroi musculaire atteint 5 centimètres d'épaisseur et donne à la palpation une sensation de fluctuation. On enlève le muscle grand droit gauche pour mieux l'examiner. En sectionnant ses insertions supérieures thoraciques, on voit s'écouler en assez grande abondance une bouillie rousâtre. Le poids du muscle, malgré cette évacuation de plus de 100 grammes, atteint encore 650 grammes. La coupe montre qu'il s'est développé dans sa gaine un hématome considérable qui a diffusé et dissocié les fibres depuis l'appendice xiphoïde jusqu'au-dessous de l'ombilic. Il n'y a pas de caillots, mais un liquide couleur chocolat, non homogène, où nagent des débris musculaires. Au niveau de la partie inférieure du muscle, il y a eu aussi hémorragie, mais plus légère, et on ne trouve qu'une infiltration sanguine, sans collection.

Le grand droit du côté droit est simplement ecchymotique. Un peu augmenté de volume, il pèse 220 grammes.

On note aussi des ecchymoses avec extravasation sanguine au niveau des muscles spinaux et des muscles de la région lombaire, particulièrement à gauche.

Poumons : droit, 410 grammes ; gauche, 400 grammes. Ne présentent pas de trace de lésions tuberculeuses anciennes ou récentes. Pas de pleurésie. A gauche, quelques adhérences interlobaires. Le poumon droit est un peu congestionné. L'expression fait sourdre quelque sérosité de teinte bilieuse.

Quelques ganglions trachéobronchiques un peu hypertrophiés, anthracosiques, non tuberculeux macroscopiquement.

Dans le péricarde, 70 grammes environ de liquide bilieux, mais la séreuse a un aspect lisse.

Le cœur est un peu gras, il pèse 260 grammes. Il ne présente à l'épreuve de l'eau ni à l'examen direct aucune altération valvulaire. L'aorte, de calibre normal, a conservé son élasticité habituelle.

Œsophage normal, sans varices à sa partie terminale. L'estomac est très dilaté ; sa muqueuse a perdu les plis

habituels ; au-dessous d'elle, quelques suffusions sanguines noirâtres forment par endroits de longues traînées suivant le grand axe de l'organe. Intestin indemne. Rien au péritoine.

Le foie pèse 2.000 grammes. De volume normal ou légèrement hypertrophié, il se présente avec une coloration générale pâle et jaunâtre. Son bord antérieur présente une encoche très accusée au niveau de l'insertion du ligament suspenseur. Une encoche pareille, mais moins profonde, à la face postérieure de l'organe, donne à celui-ci dans son ensemble la forme d'un sablier. Le bord antérieur est sinueux, très découpé. Pas de périhépatite, ni de péricystite. La surface du foie n'est pas lisse, polie, d'une façon parfaite. Notamment à la face convexe et au bord antérieur, l'aspect est un peu chagriné sans que l'on puisse toutefois parler d'état clouté. A la coupe, l'organe, très ferme, résiste et crie sous le couteau. L'examen de la tranche de section montre qu'il s'agit avant tout d'un tissu lardacé, blanchâtre, peu granuleux, au sein duquel sont semées des taches jaunes, de la grosseur d'un grain de chènevis ou d'une lentille, et qui paraissent représenter les lobules restants.

Le cathétérisme des voies biliaires montre que de leur émergencé hépatique au duodénum n'existe aucune cause de compression. La muqueuse est jaune clair. Il ne paraît pas exister d'inflammation des voies biliaires. On ne peut suivre longuement ces voies biliaires dans le foie en raison de la sclérose qui a tout étouffé. La vésicule biliaire n'a pas extérieurement l'aspect verdâtre habituel. Elle est pâle, de volume normal, sans traces de péricholécystite. Le liquide qu'elle renferme est peu coloré, de teinte jaunâtre. Des cloisons fibreuses délimitent à l'intérieur de la vésicule deux ou trois loges complètement fermées. On trouve deux calculs de la grosseur d'une noisette, tous deux de coloration chocolat, mais très mous, se laissant écraser facilement.

La rate, volumineuse, pèse 450 grammes. La capsule épaisse laisse reconnaître des taches blanchâtres que l'on interprète comme des infarctus. Les coupes de l'organe montrent effectivement des zones blanches ou grisâtres, cunéiformes, à base périphérique, à sommet central. Ces

infarctus paraissent infectieux, mais ne sont pas suppurés. Grâce à la périsplénite, la rate paraît ferme, mais, à la coupe, une grande partie de l'organe se présente comme une bouillie rougeâtre assez diffluyente. Ce qui frappe cependant, c'est qu'on aperçoit très peu de corpuscules de Malpighi.

Les reins, 470 grammes les deux, sont gros, en dos de porc. Leur surface est légèrement lobulée par deux ou trois sillons. Pas d'état granuleux. A la coupe, légère teinte ictérique surajoutée à un état congestif des pyramides, de la base desquelles montent vers la capsule quelques stries violacées répondant à des veinules interlobulaires dilatées. Sous la capsule, et répandus çà et là dans la substance corticale, on note de petits points blanchâtres, des dimensions d'une tête d'épingle en fer, qui, à première vue, en imposent pour des granulations. A un examen plus approfondi, on se convainc qu'il s'agit d'abcès miliaires disséminés dans les deux reins. Quelques petits vaisseaux sont thrombosés au niveau de la substance corticale, mais il n'y a pas eu formation d'infarctus.

Uretères et vessie normaux.

Rien à l'utérus. Ovaires scléro-kystiques.

Capsules surrénales un peu plus volumineuses que d'habitude, surtout la droite, mais d'aspect normal à la coupe.

Corps thyroïde, de volume normal, renferme quelques petits kystes de la grosseur d'un petit pois.

Rien à l'hypophyse.

Rien au système nerveux, à part la coloration xanthochromique du liquide céphalorachidien.

La moelle osseuse costale est rouge.

Examens histologiques :

La *rate* présente une capsule fibreuse notablement épaissie. De sa face inférieure partent des travées fibreuses qui sillonnent l'organe. On note une couche pigmentaire sous capsulaire. Les corpuscules de Malpighi sont rares, mais de volume plutôt augmenté ; l'artère offre une paroi épaissie. Sur les coupes, on constate que quelques sinus, très dilatés, renferment les éléments figurés du sang qui s'y trouvent dans leur proportion habituelle ; leurs cellules endothéliales sont généralement volumineuses et font sail-

lie dans la lumière du vaisseau. Dans les sinus de dimensions plus restreintes, on aperçoit de nombreux globules rouges, mais ils ne sont pas tassés les uns contre les autres ; au milieu d'eux, quelques-uns des éléments blancs sont représentés par des cellules volumineuses à noyau unique, un peu vésiculeux et assez mal coloré : ces cellules renferment des débris ou des pigments inclus dans leur intérieur. La pulpe splénique, située dans l'intervalle du sinus, occupe une surface bien supérieure à celle de ces derniers ; des pinceaux connectifs, légers, plus ou moins enchevêtrés, circulent entre les éléments de la pulpe ; il s'agit de globules rouges extrêmement nombreux, pressés les uns contre les autres, et d'une assez grande quantité de globules blancs, représentés presque exclusivement par des mononucléaires. On distingue quelques macrophages. De temps en temps apparaît un globule rouge à noyau sous forme de normoblaste. Quelques dépôts peu abondants de fer. ?

Les *voies biliaires* sont indemnes.

Le *foie* présente des lésions de cirrhose biveineuse poussées à un très haut degré. Le tissu fibreux, ici définitivement organisé, est, ailleurs, en voie d'édification avec présence, à son intérieur, d'un très grand nombre de cellules rondes. Les néocanalicules biliaires sont très nombreux. Les voies biliaires sont rétrécies, mais non étouffées par le tissu de sclérose ; il n'y a pas d'angiocholite manifeste ; l'épithélium a conservé son aspect normal. La cirrhose, surtout péri-tubulaire et aussi centrale, tend à infiltrer le lobule hépatique. La travée est disloquée, les cellules restent éparses, assez volumineuses, le pigment ocre existe en abondance. Les réactions tinctoriales du fer n'ont pas donné grands résultats. En certains points, cependant, paraît exister un léger degré de sidérose.

Cette sidérose minime se retrouve au niveau des *reins*. L'épithélium tubulaire tuméfié, boursoufflé, bombe dans la lumière du tube ; le protoplasma granuleux est un peu trouble. Quelques cellules inflammatoires séparent les tubes. Les glomérules paraissent indemnes. Ça et là, dans la substance corticale, on remarque quelques abcès miliaires.

La *moelle osseuse*, pauvre en vésicules adipeuses, est

surtout représentée par des mégaryocytes, des myélocytes, pour la plupart neutrophiles, et un très grand nombre de globules rouges à noyau, surtout de normoblastes. Il a été possible de colorer sur les frottis des hématies granuleuses et des hématies nucléées granuleuses.

Capsules surrénales et pancréas ne présentent pas d'altérations notables.

Le *corps thyroïde* présente des vésicules de divers calibres, les unes sont extrêmement distendues et pleines de colloïde. On note des trainées de cellules inflammatoires au voisinage de la paroi d'un petit kyste hématique.

OBSERVATION VII

Mathilde D..., 32 ans, ménagère, entre pour de l'affaiblissement général, dans le service du docteur Mouisset, le 14 juin 1909.

Pas d'antécédents héréditaires notables. Pas d'ictériques ni de lithiasiques dans sa famille.

Personnellement, elle contracte dans son enfance la scarlatine, la rougeole la fièvre typhoïde. Mariée à 23 ans, elle n'a pas eu de fausses couche. De ses trois enfants, deux sont morts : l'un en nourrice, l'autre mort-né, le dernier est bien portant. Elle nie toute affection vénérienne. Depuis quatre ou cinq ans elle s'enrhume facilement.

On relève de l'alcoolisme chronique depuis l'âge de 23 ans, la malade boit au moins deux litres de vin par jour. Elle accuse des pituites matutinales, de l'insomnie, des cauchemars, un peu de tremblement. Il y a environ huit à neuf mois qu'elle sent son appétit diminuer rapidement, maigrit et perd ses forces, les derniers mois sont survenues quelques petites épistaxis. La malade ignore depuis quand est apparu l'ictère léger que l'on constate au moment de son admission à l'hôpital. Ces derniers temps, léger œdème malléolaire et jambier.

A l'entrée, teint subictérique de toute le tégument, coloration plus nettement jaune des conjonctives. Varicosités des pommettes. Sur les membres inférieurs et l'abdomen,

éruption purpuriques punctiforme. Un peu d'eczéma sec du dos des mains. Aspect anémique.

La langue est légèrement saburrale. Muqueuse pharyngée congestionnée, siège d'une légère douleur lors des déglutitions. Anorexie presque absolue. Rien à l'estomac ni à l'intestin.

Foie énorme, à bord mousse, extrêmement dur, indolore. On le sent non seulement dans le flanc droit, au-dessous de l'ombilic, mais encore dans l'hypocondre gauche où il gêne pour l'exploration de la rate.

Rate, grosse à la percussion, sentie au-dessous du rebord costal. Pas de ganglions.

Rien aux poumons.

Cœur : pointe difficilement localisable ; elle paraît battre dans le cinquième espace. A la pointe et dans la région méso-cardiaque souffle systolique fort, sans propagation axillaire, atténué par les positions de la malade. Pas de souffle jugulaire ni céphalique.

Les urines ne renferment ni albumine, ni pigments biliaires, mais donnent la réaction, légère, de l'urobiline.

Température : 38°.

21 juin. — Depuis l'entrée, la malade a de la diarrhée, sans doute en rapport avec le régime lacté. Ce régime a été absolu. Le purpura a disparu. Hier, épistaxis de moyenne abondance. Le foie, toujours bien gros (18 centimètres sur la ligne mamelonnaire), est moins dur et semble avoir un peu diminué, son bord est mousse. Il n'y a plus de circulation collatérale. Très grosse rate.

L'ictère est réduit à une teinte jaunâtre des globes oculaires. Le faciès est meilleur. Les urines jusque-là foncées se sont notablement éclaircies. La température est normale. Le souffle systolique est moins intense. Les jugulaires sont encore un peu dilatées.

1^{er} juillet. — L'ictère a reparu. L'amélioration précédemment signalée n'a été que de courte durée. Il n'y pas de purit, pas de décoloration des matières fécales, pas de bradycardie.

La nuit avant-dernière, pendant le sommeil, hémorragie gingivale assez abondante au niveau d'un vieux chicot

dentaire. Cette hémorragie a duré tout le jour et a cessé dès l'ablation de la dent.

Globules rouges : 1.488.000.

Globules blancs : 12.400.

Sur lames sèches on note un diamètre moyen des hématies à peu près normal, une anisocytose légère, pas de poïkilocytose, un certain degré de polychromatophilie.

Le pourcentage des éléments blancs est le suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 68 p. 100.

Mononucléaires non granuleux : 31 p. 100.

Eosinophiles : 0,5 p. 100.

Myélocytes : 0,5 p. 100.

Un globule rouge à noyau seulement sur toute une lame.

Le sang recueilli par ponction veineuse a une coagulation et une rétractilité du caillot normales.

Le sérum exsudé est à peine plus jaune que normalement. La présence de pigments biliaires y est pourtant mise en évidence, celle de l'urobiline est douteuse.

Pas de pouvoir hémolytique spécial, ni vis-à-vis des globules de la malade, ni vis-à-vis de globules étrangers.

Autoagglutination positive, mais nécessitant 15 minutes pour que la pellicule soit très homogène.

L'isoagglutination a été positive avec une goutte de sang de l'ictère hémolytique, obs. VI ; positive également avec le sang d'un cirrhotique présentant un ictère avec résistance globulaire augmentée.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées).

H_1 = 0,48 NaCl p. 100.

H_2 = 0,42 »

H_3 = 0,32 »

Hématies granuleuses : 2,8.

8 juillet. — Depuis quelques jours la température s'élève un peu et la malade souffre dans l'hypocondre gauche. L'ictère s'est un peu foncé. Pas de décoloration des matières. Pouls à 100. Persistance du souffle systolique apexien avec les mêmes caractères.

16 juillet. — Lorsque la malade est entrée, elle avait les signes d'alcoolisme, localisés surtout sur le système nerveux. La température d'abord subfébrile était devenue

bientôt normale, mais depuis quinze jours elle s'est élevée progressivement, sans grandes oscillations, en même temps que le foie augmentait de volume et que l'ictère s'accusait davantage. La faiblesse est beaucoup plus grande. Le foie descend plus bas que l'ombilic. La rate, également volumineuse, vient jusqu'à deux travers de doigt de la ligne médiane. La circulation complémentaire n'est pas très marquée ; on aperçoit deux ou trois veinules sur la paroi, à droite. — Aux poumons, quelques râles sous-crépitaux plus nombreux à la base gauche, sans souffle, sans matité. La malade avait des selles jaune clair. Elle a pris du calomel, qui a modifié l'abondance des selles, mais a laissé leur couleur intacte. — De temps en temps quelques épistaxis.

22 juillet. — La température est tombée de 40 à 38°, puis est remontée avec quelques oscillations vers 39°5.

24 juillet. — Mort.

Autopsie le 26 juillet.

Foie : 1.900 grammes, très gros, pâle, très dur, mais pas granuleux, nullement clouté. Pas d'abcès à son intérieur. Rien d'anormal aux voies biliaires.

Rate : 650 grammes, très volumineuse, de consistance assez ferme, bien que congestionnée.

Reins : 150 et 160 grammes, normaux, à part quelques adhérences limitées de la capsule.

Poumons : 450 grammes chacun, beaucoup d'œdème, mais pas de zone indurée de congestion ou de tuberculose. Rien aux plèvres.

Cœur : 330 grammes, normal.

L'examen histologique du foie (Savy) a montré des lésions extrêmement accentuées. Le parenchyme est infiltré de nappes de sclérose qui morcellent les lobules et les réduisent à l'état de petits groupes cellulaires dont les éléments sont atrophiés et ne présentent pas en général de surcharge graisseuse. Ces nappes scléreuses, qui par places se sont entièrement substituées aux travées hépatiques, sont semées de très nombreuses cellules inflammatoires qui témoignent de l'allure rapide du processus. On trouve également des néocanalicules biliaires. Pas de formation spécifique pouvant caractériser la tuberculose

ou la syphilis et permettre d'affirmer qu'elles ont joué un rôle.

En somme, cirrhose intense à allure subaiguë, de nature indéterminée histologiquement.

La *rate* présente peu de sclérose, mais une grosse dilatation vasculaire.

OBSERVATIONS RESUMEES PRISES DANS LA
THESE DE CHALIER (dans laquelle on trouvera
les références complètes).

OBSERVATION VIII (MINKOWSKI)

Misc en évidence du facteur familial.

Homme de 42 ans. Deux ans avant, Minkowski avait reconnu une coloration ictérique de la peau et des conjonctives, une splénomégalie, une légère hypertrophie hépatique, de l'urobilinurie sans hémirubinurie ni décoloration des matières fécales. Cet ictère datait de la naissance. Plusieurs membres de la famille étaient ictériques.

Ces symptômes persistaient deux ans plus tard.

Minkowski reconnut le même syndrome clinique chez les deux enfants du malade, tous deux ictériques depuis la naissance.

Le frère du malade, atteint de la même affection, a quatre enfants, dont un seul présente l'ictère avec urobilinurie et splénomégalie.

La mère du patient, morte à 82 ans, une tante maternelle morte à 70 ans, un oncle paternel, âgé de 80 ans, ont présenté ou présentent depuis leur naissance une symptomatologie analogue.

Pas de paludisme, pas d'hémorragies dans la famille.

Le malade mourut de pneumonie. Le foie n'était pas cirrhotique. Pas d'obstacle au cours de la bile, malgré qu'on ait trouvé un calcul dans la vésicule. Les seules modifications histologiques consistaient en l'accumulation de pigment (non ferrique) au centre des lobules et en surcharge graisseuse périphérique. La rate était hypertrophiée (1 kilo) et hyperhémisée. Au niveau des reins, dépôt abondant d'un pigment brun, ferrique, grenu, dans l'épithélium des tubes contournés.

OBSERVATION IX (CHAUFFARD)

Premiers résultats de la mesure de la Résistance globulaire.

Jeune homme de 24 ans.

Aucun antécédent héréditaire ou familial d'ictère ou d'affections hépatiques.

Personnellement, diphtérie avec croup dans la première enfance. A 11 ans, état d'anémie très intense avec faiblesse extrême, ayant duré au moins un mois et suivi d'une aggravation notable de l'ictère.

De 8 à 18 ans, épistaxis répétées et abondantes, surtout pendant la saison chaude.

C'est le lendemain de la naissance que le père du malade constata chez son fils une teinte franchement ictérique des téguments, et étant médecin, il pensa même alors que l'enfant ne tarderait pas à succomber. Il n'en fut rien, mais l'ictère persista très prononcé et à peu près permanent. Cet ictère s'atténue parfois, laissant un teint pâle et subictérique. Il s'aggrave par une marche prolongée, des fatigues musculaires. L'influence du régime alimentaire est nulle.

Région hépatique ordinairement indolente. Quelquefois cependant et pendant une huitaine de jours, sensation de pesanteur au niveau de l'hypocondre droit, avec ictère plus prononcé, inappétence, légère élévation thermique, et parfois vraies crises douloureuses locales. Ces crises ont débuté vers l'âge de 14 ans, peu intenses et assez mal

localisées, ressemblant à des crampes d'estomac, et disparaissant au bout de dix à quinze minutes par le décubitus horizontal et l'immobilité .

A 18 ans, après un abus de boissons glacées, crise beaucoup plus intense de douleurs épigastriques, qui dura près de cinq heures. Depuis cette époque, en six ans, une vingtaine de crises de ce genre se sont montrées, irrégulières comme apparition et sans étiologie précise ; trois ou quatre fois, les crises furent subintrantes et se renouvelèrent deux ou trois jours de suite. Chacune de ces crises est suivie d'une recrudescence de l'ictère et d'urines plus foncées.

La dernière crise survint en septembre dernier, très douloureuse, et le malade perçut nettement sous le rebord costal droit une petite tumeur arrondie, piriforme, peu douloureuse, et ressemblant, dit-il, à une vésicule distendue ; une purgation de calomel détermina six ou sept selles uniquement composées d'une bouillie vert épinard et d'un liquide verdâtre moins foncé.

Les garde-robes ne sont jamais décolorées, ni couleur de mastic ; leur teinte varie du jaune plus ou moins clair au jaune brun et l'analyse chimique y montre nettement la présence de pigments biliaires et d'urobiline.

Les urines sont d'un jaune orangé ou rougeâtre, et ont à chaque examen montré la présence d'une quantité notable d'urobiline, tandis que les pigments biliaires recherchés par la méthode très sensible de Grimbart ont toujours fait défaut.

La réaction de Hay est très faiblement positive.

Il n'y a jamais eu ni de prurit cutané, ni de tendances hémorragiques ou hémophiliques. Les réflexes rotuliens sont normaux ; le pouls varie entre 65 et 72. L'examen des différents organes ne montre aucune lésion.

Le foie dépasse peu ou pas le rebord costal et son diamètre vertical mamelonnaire varie entre 11 et 12 centimètres. Son bord est souple et non déformé.

La rate est grosse et dure, facile à palper et mesure 13 centimètres en hauteur, sur au moins 15 en largeur. Cette tuméfaction splénique a été constatée pour la première fois vers l'âge de 9 ans, n'a jamais disparu depuis,

et semble aujourd'hui rester toujours à peu près la même.

Aucune adénopathie.

Sang : GR : 4.200.000 — 3.800.000. GB : 9.000 — 7.000, le taux de l'hémoglobine entre 82 à 96 p. 100.

Sous le microscope, apparition du réticulum fibrineux au bout de trois minutes et demie. Caillot rétractile, et au-dessous de lui, petit culot d'hématies tombées au fond du tube.

Sérum jaune d'or ou orangé, donnant une réaction de Gmelin très nette, et, au spectroscope, les raies de l'oxy-hémoglobine.

Un myélocyte neutrophile très net a été constaté sur 400 éléments, signe d'une ébauche de réaction médullaire. Pas d'hématies nucléées.

La résistance globulaire cherchée avec une solution de NaCl à 0,70 p. 100 montre le début de l'hémolyse à 0,62 ; celle-ci est nette à 0,52 et n'est complète qu'à 0,36 ; la résistance globulaire est donc très diminuée, l'hémolyse est à la fois précoce et prolongée.

Microglobulie : 5 μ 80 en moyenne.

OBSERVATION X (CHAUFFARD)

C..., père, 50 ans.

Début de l'ictère à 6 ans, persistant depuis. Teint d'une pâleur ictérique ; conjonctives nettement teintées. Le foie paraît normal. Rate grosse et dure.

L'hémolyse débute à 0,52 ; nette à 0,50, elle se prolonge pendant quinze autres tubes.

Microglobulie légère (7 μ 44 en moyenne pour 100 hématies).

Sang (examens ultérieurs de Widal, Philibert, Abrami).

GR : 3.595.000 — 4.210.000. GB : 8.720. Pas de myélocytes. Hématies nucléées exceptionnelles. Hématies granuleuses : 14 à 15 p. 100 (Chauffard et Fiessinger).

Résistance globulaire diminuée avec le sang total, s'abaissait encore dans des proportions considérables lorsqu'on faisait usage des hématies déplasmatisées. La diffé-

rence entre les sangs auxquels s'effectuait l'hémolyse initiale dans l'un et l'autre cas n'a jamais été inférieure à cinq tubes, elle a parfois atteint onze tubes. L'abaissement de la résistance après déplasmatisation a surtout porté sur la résistance minima, tandis que la résistance maxima demeurait à peu près invariable. D'autre part, alors que la résistance du sang total présentait pendant dix mois des variations très notables, l'hémolyse initiale oscillant entre 0,50 et 0,62, la résistance des hématies déplasmatisées au contraire n'a subi durant ce temps que des fluctuations très légères, l'hémolyse initiale se produisant presque constamment entre 0,68 et 0,72.

OBSERVATION XI (CHAUFFARD)

C..., fille, 27 ans, ictérique congénitale.

Pâle et nettement subictérique, avec des conjonctives franchement jaunes.

Foie à peine augmenté de volume. Rate très volumineuse et indurée.

Urines : urobiline, sans pigment biliaire normal.

Sérum biliphéique.

Résistance globulaire très diminuée. Hémolyse débute à 0,66, nette à 0,58, très prononcée à 0,48, totale à 0,34.

Anisocytose. En moyenne 6 μ . 40, donc microglobulie.

Ebauche de réaction médullaire, caractérisée par l'existence de rares hématies nucléées (1/400).

Sang (examens ultérieurs de Widal, Philibert, Abrami).

GR : 3.000.000 environ. GB : 35.600. Peu ou pas de myélocytes, quelques hématies nucléées.

La résistance globulaire s'est montrée invariablement et considérablement diminuée, débutant avec le sang total entre 0,64 et 0,68, intense entre 0,44 et 0,54, totale entre 0,36 et 0,40. Par le procédé des hématies déplasmatisées, la diminution de la résistance s'est toujours montrée beaucoup plus accentuée qu'avec le sang total : hémolyse initiale entre 0,76 et 0,83 ; intense entre 0,64 et 0,70 ; totale entre 0,40 et 0,42. Donc la déplasmatisation abaisse

surtout le chiffre de l'hémolyse initiale, alors que celui de l'hémolyse intense et celui de l'hémolyse totale ne sont que peu influencés.

OBSERVATION XII (CHAUFFARD)

« Une malade que j'observe en ville est atteinte depuis quatre mois d'accidents asthéniques et cachectiques graves, avec troubles gastriques, ictère léger et urobilinurie. Son hémoglobine est tombée à 40 p. 100, ses globules rouges à 1.200.000, le chiffre de ses leucocytes est de 7.000 ; les hématies nucléées varient entre 5 et 10 pour 100 leucocytes, sont granuleuses et les formes microblastiques prédominent ; le taux des hématies granuleuses est considérable et varie de 15 à 20 p. 100. Chez cette malade, l'hémolyse du sang total commence à 56 et est très nette à 48. »

OBSERVATIONS XIII et XIV (CHAUFFARD)

Chez deux malades présentant des accès de paludisme avec subictère, Chauffard a relevé les caractères d'un ictère léger, par faible hémolyse, passager comme la durée de l'action pathogène, curable par une médication spécifique, comme l'infection dont il procède.

Chez l'un :

Hématies granuleuses : 5 p. 100 H déplasmatisées : 0,54.

Chez l'autre :

Hématies granuleuses : 6 à 12 p. 100 H déplasmatisées : 0,52.

OBSERVATION XV (CHAUFFARD et FIESSINGER)

Hématies granuleuses.

M. P..., 24 ans.

Comme hérédité biliaire : cholélithiasie chez son grand-père maternel et sa grand'mère maternelle.

Apparition de l'ictère à 3 ans, à la suite d'un embarras gastrique fébrile. Depuis, permanent, mais variable.

Depuis, au moins deux à trois fois par an, au maximum deux par mois, crises douloureuses, trois à quatre heures après le repas : début brusque, douleurs dans la région vésiculaire, irradiées à l'épaule droite, accompagnées parfois de vomissements bilieux, d'urines foncées, d'une accentuation de l'ictère, mais sans décoloration des matières à aucun moment. Sensation intercalaire de pesanteur plus ou moins nette dans l'hypocondre droit.

A 8 ans, on constate l'hépto- et la splénomégalie. Quatre ans plus tard, l'urobilinurie.

Pleurésie gauche aiguë, il y a deux mois.

L'ictère varie du jaune d'or au citron pâle. Emotions, voyages l'aggravent. Vie au grand air, altitude le diminuent. Pas de prurit. Pas de bradycardie. Pas d'adénopathies.

Gros foie : 15 centimètres de matité sur la ligne mamelonnaire. Indolent. Rate : ferme, 15 centimètres en hauteur, 23 d'avant en arrière, indolore à la pression.

Dans les urines : grande quantité d'urobiline ; pas de pigments.

Pas de décoloration des matières.

Sang : GR : 3.504.000. GB : 11.400.

Equilibre normal. Pas de myélocyte. Sur plusieurs lames, une seule hématie nucléée. Anisocytose. Pas de poïkilocytose, ni de polychromatophilie. Microglobulie.

Dans le sérum : réaction de Gmelin positive : ni urobiline, ni urobilinogène.

Résistance globulaire : avec solution NaCl 7 0/00, pour le sang total, commence au tube 74, complète à 42 ; pour le sang déplasmatisé, débute à 80, complète à 54.

Certains sérums humains, où résistent les globules rouges normaux, hémolysent les globules rouges de P...

Dans leur plasma, les globules rouges de P... n'hémolysent pas, et cependant une légère dilution suffit à faire apparaître l'hémolyse.

Au sérum d'anguille et au sérum antihumain, le globe

rouge de P... oppose une résistance moindre que ne le fait une hématie normale.

Le sérum de P... ne possède pas de pouvoir hémolysant par hémolysine ; il ne possède pas non plus de pouvoir hémolysant par hypotonie.

Par réactif de Pappenheim sur du sang étalé, séché rapidement, mais non fixé, Chauffard et Fiessinger découvrent les hématies granuleuses : elles sont plus volumineuses, 8 p. 18 en moyenne. Granulations colorées en rouge vif formant un pointillé nettement visible.

—OBSERVATION XVI (CHAUFFARD et J. TROISIER)—

1° Cholecystostomie sans influence sur l'ictère.

2° Syndrome hémoglobinurique associé au syndrome hémolytique.

Homme de 31 ans, à hérédité paternelle diabétique, mais sans hérédité hépatique ou anémique. Toujours pâle et anémique dès son enfance, ne présentant aucun stigmate d'hérédo-syphilis, n'ayant pas eu lui-même la syphilis, il devint en 1902 franchement ictérique, après un accès violent et subit de colère. Dès lors, reste ictérique, avec variations. A trois reprises, sans refroidissement ni autre cause nette, accentuation de l'ictère, fièvre, coloration malaga des urines qui contenaient de l'hémoglobine. Rate fut trouvée un peu grosse. L'anémie s'est révélée par un abaissement des globules à 3.000.000, puis progressivement jusqu'à 1.500.000. En 1906, une cholécystostomie (Kocher) montra une bile chargée de sable biliaire, mais sans calculs ; variations de l'ictère dans les mois suivants. En 1908, quinze injections intraveineuses de sublimé (11 centigrammes en tout) (Murri) n'ont aucune action sur l'ictère.

Actuellement, teinte jaune citron pâle. Rate mesure 9 centimètres de hauteur, le foie 12. Jamais de décoloration des matières fécales. Urines rougeâtres, avec des traces d'albumine ; urobilinurie plus ou moins prononcée, pas de pigments biliaires. Exagération de toutes les élimi-

nations urinaires. Constation spectroscopique des raies hémoglobiniques. Ni prurit, ni bradycardie .1.481,000 globules rouges, valeur globulaire, 0,74 ; 4.668 globules blancs, avec pourcentage normal. Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées. Légère anisocytose et polychromatophilie. Résistance globulaire, sang total : H_1 50, H_2 46. Déplasmatisé H_1 52, H_2 46. Hématies granuleuses, 12 à 14 %.

Une analyse coprologique (R. Gaultier) montra la diminution de la durée de la traversée digestive, l'augmentation de la quantité des fèces, eu égard au repas d'éreuve, et les examens divers permirent de conclure à une hyper-sécrétion biliaire avec, probablement, modifications de la composition chimique de la bile.

OBSERVATION XVII (CHAUFFARD et TROISIER)

A servi à faire entrer dans le cadre des Ictères hémolytiques les « Ictères chroniques familiaux avec splénomégalie » décrits en 1904 par LORTAT-JACOB et SABARÉANU.

En 1904, homme vigoureux, de 52 ans, avec un ictère jaune franc. Gros foie (25 cent.) de consistance normale. Très grosse rate, affleurant la crête iliaque (25 cent.). Pigments biliaires dans le sérum sanguin ; dans les urines simplement une petite quantité d'urobiline. Pas d'insuffisance hépatique (élimination régulière du bleu de méthylène ; pas de glycosurie alimentaire, urée normale). Pas de signes d'intoxication biliaire (ni bradycardie, ni prurit, ni amaigrissement). Anémie marquée, mais bon état général. Ictère datant de la naissance, sujet à des poussées, mais sans coliques hépatiques. Il est aussi familial (un fils du malade était ictérique et est mort d'hémorragies).

En juillet 1908, Chauffard et Troisier constatent le même état. Résistance globulaire : avec les hématies déplasmatisées H_1 0,92 Na Cl % (on dut se servir d'une solution chlorurée hypertonique à 10 0/00). H_2 0,78, H_3 0,56 %. Pas de fragilité spéciale vis-à-vis de sérums humains nor-

maux ou pathologiques. Pas de propriété hémolytique spéciale du sérum du malade ; pas d'autoagglutination ; réaction de Gmelin fortement positive dans le sérum, 20 à 22 % d'hématies granuleuses. Polychromatophilie. Une hématie nucléée.

OBSERVATION XVIII (CHAUFFARD et TROISIER)

Cas classique d'Ictère congénital.

Femme de 36 ans, appartient à une famille où les *pâles* sont nombreux. Toujours pâle et anémique depuis sa naissance. Une légère jaunisse, qui a persisté depuis, fut constatée à la suite d'une chute, à l'âge de 9 ans. Variations de l'ictère par la fatigue, les émotions. Jamais de décoloration des matières.

Depuis l'âge de 18 ans, violentes crises douloureuses, à caractères de coliques vésiculaires ; début aussitôt après les repas, vomissements fréquents : durée deux à trois heures, et suivis d'une accentuation de la jaunisse sans modification de coloration des selles.

Plusieurs cures à Vichy ont amélioré les douleurs, mais non la jaunisse.

La teinte générale est jaune citron pâle. Grosse rate. Pas de gros foie. Pas de bradycardie. Pas de prurit. Pas de décoloration des matières fécales. Dans les urines ni urobiline, ni pigments biliaires.

2.622.000 globules rouges. Hémoglobines 50 %. Pas de modifications notables des globules blancs. Quelques rares myélocytes éosinophiles.

Hématies granuleuses : 8 %. Microcythémie. Début de l'hémolyse à 0,68 %.

Sérum : pas d'autoagglutination. Réaction de Gmelin positive. Pas d'urobiline.

OBSERVATIONS XIX et XX (WIDAL et ABRAMI)

Diagnostics posés grâce au procédé des hématies déplasmatisées.

Laure V..., 42 ans, ictérique depuis sept ans. Jamais d'ictère dans les ascendants, ni les collatéraux.

Rougeole à 7 ans, variole à 9. Pas de syphilis héréditaire.

En 1900, rectite consécutive à un abcès para-réctal, laissant un état de faiblesse, au cours duquel apparut l'ictère.

Ictère à début insidieux, s'accroissant progressivement. Dans un service de chirurgie on constate le volume normal du foie et l'écoulement normal de la bile dans l'intestin. On n'intervient pas.

Oscillations irrégulières, mais sans disparition, de cet ictère pendant deux ans. Au moment des poussées, lassitude et douleurs dans la région splénique. Jamais de décoloration des matières fécales.

En 1903, intervention chirurgicale sur les voies biliaires qui furent trouvées indemnes, et le foie normal. Une cholécystostomie n'influença nullement l'ictère, et n'amena pas la décoloration des matières fécales. Jamais, dans l'urine, de pigments biliaires vrais.

Depuis, alternatives de recrudescence et d'atténuation de l'ictère. En avril 1907, poussée intense d'ictère, avec abattement, essoufflement, douleurs spléniques, qui la font entrer à l'hôpital. A l'entrée (11 mai 1907), ictère généralisé, jaune d'or, très prononcé aux conjonctives et aux muqueuses buccale et linguale. Pas de prurit, pas de grattage, pas de xanthélasma.

Coloration absolument normale des selles.

Dans les urines, ni pigments, ni sels biliaires ; elles sont donc *acholuriques* ; mais urobiline en grande quantité. Ni sucre, ni albumine, ni hémoglobine dans ces urines.

Foie indolent, lisse et souple, dépassant d'un travers de doigt le rebord costal.

Rate douloureuse, spontanément, parfois par paroxysmes, et à la pression. Très hypertrophiée, elle mesure 19 centimètres en hauteur et 22 en largeur.

A ce syndrome ictérique s'associe un syndrome anémique : sous la coloration jaune de l'ictère, les téguments et les muqueuses ont une teinte très pâle ; le pouls est petit, bat à 92 ; la tension est de 10. Au cœur, on perçoit au

foyer pulmonaire, un souffle doux, systolique ; il existe des souffles veineux dans les jugulaires.

L'examen du sang montre une *cholémie intense* avec pigments — mais sans urobiline — dans le sérum. Le sang est pâle. Il y a de l'anisocytose, de la polychromatophilie, une poïkilocytose légère ; une réaction myéloïde exceptionnelle avec 15,5 p. 100 d'hématies nucléées et 2,5 p. 100 de myélocytes.

La numération indique : GR : 2.340.000 — GB : 42.000.

Il y a *augmentation du diamètre moyen des hématies*, anisocytose intense, élévation de la valeur globulaire (1,08) forte leucocytose avec éosinophilie et mastzellen, enfin réaction myélocytique, normo et mégalo-blastique. Coagulation normale.

Plusieurs examens ont donné des résultats variables. Il y eut une fois une poussée intense de déglobulisation — sans autres caractères hématologiques spéciaux — à l'occasion d'une forte poussée ictérique.

L'opothérapie médullaire et la médication arsenicale ont amélioré l'état général.

Plusieurs examens ont été pratiqués, d'où il découle :

Pigments et urobiline : présence constante des pigments dans le sérum sanguin. Absence d'urobiline dans ce sérum. Absence de pigments dans les urines ; présence au contraire d'urobiline.

Examens bactériologiques : négatifs.

Fonctions hépatiques : glaucurie normale. Pas de glycosurie alimentaire. Urée urinaire suffisante.

Examens hématologiques : Le nombre des globules rouges a été généralement croissant de 2.340.000 à 3.200.000. Valeur globulaire normale. Diamètre des hématies augmenté.

La leucocytose a été diminuant de 42.000 à 18.000. Les grands mono ont été toujours prédominants vis-à-vis des lymphocytes. Chiffre à peu près normal des polynéutro et éosinophiles. Quelques myélocytes. Assez grand nombre d'hématies nucléées, normo et mégalo-blastes.

La recherche de la résistance globulaire, faite à plusieurs reprises avec le sang déplasmatisé, a donné en re-

gle générale : $H_1 = 0,58$ — $H_2 = 0,44$ — $H_3 = 0,38$ NaCl p. 100 et avec le sang total : $H_1 = 0,46$ — $H_2 = 0,42$ — $H_3 = 0,38$.

De novembre 1907 à juin 1908, amélioration rapide. Diminution de l'ictère, de la splénomégalie et de l'anémie. Le taux des globules rouges remonta à 5.000.000 environ, et celui de l'hémoglobine à 90 puis 100. Cependant persistaient anisocytose, polychromatophilie, réaction myéloïde, hématies granuleuses (35 à 40 p. 100). De la persistance du processus hémolytique, témoignaient aussi, malgré l'amélioration de l'état générale, le subictère, le volume de la rate, l'urobilinurie, la fragilité globulaire : $H_1 = 0,56$ (le 11 mai).

Après une crise hémolytique de courte durée, fin juin, l'amélioration fut progressive. La splénomégalie, l'urobilinurie disparaissent. Progressivement la résistance globulaire augmente et en novembre 1908 : $H_1 = 0,44$. Les hématies granuleuses tombent à 1 p. 100, l'autoagglutination disparaît en dernier lieu.

OBSERVATION XX (WIDAL et ABRAMI)

Gabrielle G..., 29 ans, est ictérique depuis trois mois quand elle entre à l'hôpital, le 20 juin 1907.

Aucun antécédent héréditaire ou personnel. Pas de spécificité, pas de tuberculose, pas d'alcoolisme. A eu cinq enfants venus à terme, dont trois vivants.

Fin février, fausse couche avec métrorrhagies très abondantes, suivies d'une grande faiblesse, avec vertiges, épistaxis quotidiennes, œdème malléolaire, frissons.

Quinze jours plus tard apparition d'un ictère progressif.

Cet ictère (20 juin) est généralisé, intense, d'un jaune safran. Il a subi quelques variations légères. Jamais de prurit. Jamais de décoloration des matières fécales.

Dans les urines, bilirubine et beaucoup d'urobiline.

Foie très volumineux, répondant en haut au sixième espace sur la ligne mamelonnaire, affleurant en bas la crête iliaque. Dur, lisse, indolent, même à la région vésiculaire.

Rate considérablement hypertrophiée. Matité de 17 centimètres de hauteur, sur 19 à 20 en largeur. Dure et sensible à la percussion. Pas d'ascite.

En outre, grande faiblesse, oppression au moindre effort, respiration rapide, courte ; pouls entre 90 et 120 avec 12 de pression. Au cœur, près du sternum, souffle doux. Bruit de rouet des jugulaires. Léger œdème pré tibial. T.=38°3.

Sang : fluide, pâle. Le plasma donne une réaction de Gmelin des plus nettes, mais ne renferme ni sels biliaires, ni urobiline. = — 0,58. Anémie intense avec leucocytose : GR : 1.800.000. GB : 40.000 — Anisocytose marquée : hypochromie nette ; polychromatophilie. Quelques hématies à granulations basophiles. Réaction myéloïde assez intense, avec éosinophilie, myélocytose et réaction normoblastique. Hématoblastes en grande quantité.

Ultérieurement, amélioration de l'état général, avec diminution de l'ictère, ainsi que de volume du foie et de la rate, augmentation du nombre des globules rouges, avec atténuation très marquée de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

Le 14 juillet, on note que l'ictère ne persiste qu'au niveau des conjonctives et des muqueuses.

En août, reprises atténuée, mais certaine des accidents.

Recherche des pigments. — La bilirubine a été toujours constatée dans le plasma ou le sérum. Absence constante de l'urobiline dans le sang. Dans les urines, elle fut constamment retrouvée, la bilirubine par contre très rarement.

Examen du sang. — Résistance globulaire : l'hémolyse du sang total commençait généralement à 0,46 pour être complète à 0,36 ou 0,38. Avec le sang déplasmatisé à 0,58 pour être complète vers 0,38. Augmentation du diamètre moyen des hématies.

Le nombre des globules rouges s'est progressivement accru pour atteindre 3.600.000 le 29 août 1907.

Partie améliorée en août 1907, en novembre elle revient à l'hôpital avec une nouvelle poussée d'ictère, de l'anémie, des hydropisies. Autoagglutination positive. 25 p. 100 H. granuleuses.

En février 1908, grande amélioration, mais persistance

de l'hyporésistance globulaire ($H_1 = 0,52$) et d'hématies granuleuses 20 à 25 p. 100.

En mai 1908, sous l'influence de fatigues, apparition de signes alarmants : ictère intense, selles hypercolorées, bilirubinurie faible, urobilinurie forte ; phénomènes délirants, épistaxis et purpura créant le tableau de l'ictère grave ; œdèmes, ascite. 2.700.000 globules rouges. Hémoglobine 70. Hématies granuleuses 30 p. 100. Autoagglutination rapide. $H_1 = 0,54$. Rétrocession rapide de ces phénomènes.

Depuis juin 1908, le repos, une alimentation substantielle, le traitement ferrugineux ont déterminé une amélioration progressive qui a abouti à la disparition complète de tous les symptômes de l'ictère hémolytique. La guérison clinique s'accompagna de phénomènes importants du côté du sang. D'abord disparut l'anémie avec les stigmates de rénovation sanguine, puis la fragilité globulaire. L'autoagglutination fut le plus longtemps persistante..

En juillet 1909, depuis plus de sept mois, aucun des symptômes hématiques anormaux, autrefois si accusés chez cette malade, n'a reparu.

OBSERVATIONS XXI et XXII (WIDAL, ABRAMI et BRULÉ)

Deux exemples de drainage des voies biliaires sans influence sur l'ictère.

« Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans, qui nous avait été adressée par M. Reclus, et qui était atteinte depuis cinq ans, et sans raison apparente, d'un ictère chronique, variable, acholurique, sans symptômes d'intoxication biliaire ; les matières étaient toujours normalement colorées ; le foie était normal, la rate modérément hypertrophiée. L'apparition de douleurs sourdes, dans la région vésiculaire, avait fait penser, chez cette femme, à des accidents d'angiocholite lithiasique, et deux opérations chirurgicales avaient été tentées, successivement, sur les voies biliaires. L'ictère persistait malgré la création d'une fis-

tule biliaire permanente, par laquelle s'écoulent journellement de 500 à 700 grammes de *bile fluide et de coloration normale*.

« Le tableau clinique réalisé dans ce cas était donc très voisin de celui de l'ictère congénital. Il en différait par son apparition tardive, par le volume très modéré de la rate, par l'absence totale de familialité ; la malade a d'ailleurs un enfant, âgé de 2 ans, et qui ne présente aucun symptôme de l'affection maternelle.

« De plus, le syndrome ictérique s'accompagnait chez elle de symptômes anémiques beaucoup plus accentués que dans l'ictère congénital. Les muqueuses étaient pâles, décolorées ; l'essoufflement et la fatigue générale très marqués ; et ces symptômes, apparus en même temps que l'ictère, empêchaient la malade de mener une existence active : elle était malade non du fait de l'ictère, mais du fait de l'anémie. »

OBSERVATION XXII (WIDAL, ABRAMI et BRULÉ)

« Chez une autre malade, l'ictère s'est développé à la manière d'un ictère catarrhal pléiochromique prolongé. L'ictère, apparu sans raison appréciable, s'accompagnait d'une hypertrophie considérable et lisse du foie et de la rate ; les selles étaient polycholiques ; il y avait de la fièvre. En même temps, on notait des symptômes anémiques, survenus parallèlement à l'ictère. Après trois mois, la guérison était complète : l'ictère avait disparu ; le foie et la rate avaient repris leurs dimensions primitives ; le sang avait récupéré ses caractères normaux. »

OBSERVATION XXIII (WIDAL et JOLTRAIN)

Ictère vraisemblablement acquis reconnaissant peut-être comme étiologie la tumeur vésicale.

Homme de 65 ans, ayant depuis trois ans d'abondantes hématuries vésicales, sous la dépendance d'un épithélioma

de la vessie. Teint à la fois jaunâtre et anémique, et le corps tout entier présente une légère coloration ictérique. Au cœur, souffle extracardiaque. Pas de bradycardie. Foie volumineux, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal, indolore. Matité splénique de 10 centimètres. Grande fatigue. Pas de prurit. Pas de décoloration, ni de polycholie des matières. Dans les urines, pigments biliaires, pas d'urobiline, pas de sels biliaires. Sang très fluide

et l'on peut apprécier le rapport $\frac{\text{plasma}}{\text{globules}} = \frac{4,5}{1}$ au

lieu de $\frac{1,5}{1}$ qui représente le rapport normal. 2.080.000

globules rouges, 40.000 globules blancs. Poikilocytose. Hypochromie, Anisocytose. Polychromatophilie. Polynucléose très marquée. Très légère réaction myéloïde avec réaction normoblastique (1 myélocyte, 1 hématie nucléée). Hématies granuleuses : 8 %. Résistance globulaire avec hématies déplasmatisées : H1 = 58,60, H2 = 48, H3 = 46. Dans le sérum sanguin, bilirubine ; pas d'urobiline, ni de sels biliaires. Pas d'autoagglutination. Pas d'action hémolytique du sérum.

L'autopsie a révélé la tumeur cancéreuse de la vessie. Foie de coloration jaunâtre avec, par places, des plaques plus claires rappelant le foie infectieux. Reins gros et blancs. Rate dure.

Histologiquement, le foie est un type de vieux foie infectieux avec dégénérescence centrolobulaire grasseuse et pigmentaire, et légère sclérose périportale. — Les reins sont le siège d'une néphrite interstitielle légère ; on note une cytolyse généralisée de tous les tubes. Aucune surcharge pigmentaire interstitielle, ni même intratubulaire. — Les frottis de rate et de moelle osseuse ne montrent qu'une légère réaction des organes hématopoïétiques. A la coupe de la rate, presque plus de corpuscules de Malpighi ; les restants paraissent normaux. Congestion diffuse de la pulpe, en particulier des cordons. Réaction macrophagique très prononcée. Desquamation de l'endothélium des sinus. Pas ou peu de surcharge pigmentaire. — La moelle osseuse n'est pas rouge, et l'on ne trouve même pas d'ilots de reviviscence. On ne voit que quelques

globules rouges nucléés, parmi lesquels dominent les normoblastes.

OBSERVATION XXIV (VAQUEZ et GIROUX)

Première splénectomie faite en France pour Ictère hémolytique.

Mme O... B..., blanchisseuse, 34 ans en 1907.

Pas d'antécédents biliaires chez ses ascendants. Mère morte de tuberculose pulmonaire.

Ictère remontant à l'âge de 15 ans, survenu sans cause, accompagné de faiblesse générale. Parfois épistaxis.

Douleurs fréquentes par crises dans les régions épigastrique et splénique, surtout à la suite de fatigues, et coïncidant avec une anémie et une perte de forces plus accusées.

Teinte subictérique généralisée, prédominant aux conjonctives. Foie n'est ni gros ni douloureux. Rate dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt et est sensible à la main.

Troubles dyspeptiques anciens. Rien d'anormal aux autres viscères. Urines : ni pigments, ni sels biliaires, foncées.

Sang : sérum donne la réaction de Gmelin. Pas de sels biliaires.

GR : 2.800.000. GB : 8.700. Equilibre à peu près normal, cependant réaction médullaire légère (0,5 p. 100 myélocytes neutrophiles). Microcythémie très accusée (6μ 49), anoseytose. Pas de poïkilocytose ni de polychromatophilie.

Résistance globulaire : l'hémolyse débute à 0,64, et se termine à 0,40. Pas de propriétés hémolytiques du sérum.

Mort à la suite d'une splénectomie.

Autopsie.

Rate : 850 grammes. L'hypertrophie tient seulement à la congestion énorme de la pulpe splénique. Il n'y a ni sclérose, ni hyperplasie des corpuscules de Malpighi qui

ont conservé leurs caractères normaux, ni transformation myéloïde.

La pulpe est absolument gorgée de sang. La congestion est plus marquée dans les cordons de Billroth que dans les sinus eux-mêmes. Dans ces cordons, la macrophagie ne paraît pas trop active. Le pigment ferrique y est en très petite quantité. Dans les sinus, les signes de macrophagie sont beaucoup plus marqués : cellules endothéliales tuméfiées, gorgées de pigment ferrique ; débris globulaires de taille plus ou moins grande ; dans les sinus, grands macrophages chargés de pigment ou de débris globulaires.

Dans quelques grands sinus dilatés, on voit des mononucléaires chargés de pigment et surcharge pigmentaire des cellules endothéliales.

En somme, congestion des cordons, bien distincte de la congestion des sinus que l'on note dans la rate cardiaque.

Ganglions mésentériques : congestion et hyperplasie légère. Dans les sinus figures de macrophagie marquée.

Moelle costale : très rouge, extrêmement active (frottis).

Beaucoup de globules nucléés avec figure d'expulsion du noyau et caryokinèse. Myélocytes nombreux ; polynucléaires en assez forte proportion.

Foie : 1.450 grammes, volume normal. Ni angiocholite, ni cirrhose. Enorme surcharge de pigment ferrique de toutes les cellules hépatiques, mais prédominant dans les cellules de la zone périportale. Cellules irrégulières, isolées, d'où travées rompues. Pas de stéatose.

Reins : un peu de pigment ferrique intracellulaire dans quelques tubes contournés.

Capsules surrénales. Pancréas : rien d'anormal.

OBSERVATION XXV (ÆTINGER)

Exemple de « Congestion de Billroth ».

Femme de 67 ans, qui depuis plusieurs années a présenté des troubles cardiaques se rattachant à une insuffisance mitrale, en même temps que des accidents infec-

tieux broncho-pulmonaires qui ont entraîné la mort. Depuis une vingtaine d'années, était soignée pour des crises douloureuses à siège hépatique, avec vomissements, et qualifiées de coliques hépatiques; quelques douleurs dans la région splénique au moment des crises. Ces crises ne semblent pas s'être accompagnées d'ictère d'une façon constante. Survenant le plus habituellement tous les six mois, la dernière remontait à six mois; c'est depuis que l'ictère s'est installé et n'a jamais plus disparu, malgré des variations d'intensité. Cet ictère, quelque difficulté que l'on ait à préciser sa date d'apparition, n'était ni familial ni congénital. Jaune d'or, sujet à variations, il s'accompagnait de prurit; il n'y avait ni bradycardie, ni décoloration des selles; recherche positive de la stercobiline et du stercobilinogène. Pas de pigments biliaires dans l'urine, sauf un jour où la coloration ictérique s'était considérablement accentuée. Urobilinurie assez prononcée, mais d'intensité variable. Hépatomégalie légère, mais en rapport peut-être avec la cardiopathie. Rate augmentée de volume.

Les numérations globulaires ont donné 1.586.000, 1.560.000 et 1.120.000 globules rouges; la valeur globulaire restait normale. Anisocytose prononcée, avec tendance à la microglobulie. Polychromatophilie. Signes d'activité médullaire: pas de myélocytes dans le sang, mais hématies nucléées, normio et microblastes 3 à 4 %. La résistance globulaire était diminuée. Avec le sang total, l'hémolyse débutait avec 70 gouttes d'une solution saline à 9 ‰ et 20 gouttes d'eau distillée; nette avec 64, totale avec 46; avec le sang déplasmatisé, début à 78, net à 74, total à 52; un mois plus tard la fragilité était encore plus accusée: 80, 78, 70. Hémolyse par des sérums humains qui n'ont pas d'effet sur des globules témoins. Le sérum de la malade n'était pas doué de propriétés hémolytantes. 5 % d'hématies granuleuses.

L'autopsie a montré la dilatation avec hypertrophie du ventricule gauche et insuffisance mitrale; des lésions de bronchite purulente et d'hépatisation grise. Le foie pesait 1.700 grammes. Lisse, pâle, jaune ocre, il n'avait pas sa consistance augmentée. La vésicule distendue, remplie de bile épaisse, contenait une quinzaine de petits calculs bru-

nâtres et friables. La rate (575 gr.), avec léger degré de péricapsulite et d'épaississement de sa capsule un peu résistante, de coloration franchement violacée, présentait cinq ou six infarctus. Ganglions du hile gros, brunâtres avec de petits points blancs. Reins à capsule légèrement épaissie, surface un peu granuleuse ; coloration pâle, jaune rosé, substance corticale un peu diminuée d'épaisseur ; léger degré de sclérose rénale.

Foie : très léger degré de sclérose sous la capsule. Lésions cellulaires récentes et peu prononcées, consistant surtout en dégénérescence granuleuse avec surcharge pigmentaire centrale. Forte congestion du centre du lobule.

Rate : petit nombre et petit volume des corpuscules de Malpighi qui présentent, au passage des follicules au cordon de Billroth, quelques grandes cellules à noyau clair et quelques macrophages à globules surchargées de pigments ocre. Au niveau de la pulpe, sinus dilatés, presque vides, et cordons de Billroth très congestionnés. Nombreux macrophages, dans les parois des sinus, bourrés de globules rouges et de pigment ocre. Seulement cette pigmentation et cette macrophagie paraissent presque minimales quand on tient compte de la congestion considérable et massive de la région, congestion à ce point prononcée, que toute structure de charpente échappe et que l'on se croit en présence de véritables vaisseaux gorgés de sang.

Ganglion du hile splénique : surcharge pigmentaire intense au niveau des sinus périfolliculaires.

Reins : surcharge pigmentaire de la partie interne des tubes contournés.

Moelle osseuse : sur un frottis, non fixé, coloré au Papanheim, on a des globules rouges granuleux nombreux et leur polychromatophilie paraît très prononcée. Après fixation, abondance considérable de globules rouges, dont certains sont polychromatophiles. Globules rouges nucléés, surtout mégalo blastes, myélocytes neutrophiles et grandes cellules à protoplasma basophile plus nombreux qu'à l'état normal. Abondance des polynucléaires et des myélocytes à granulations éosinophiles. En somme, moelle osseuse en pleine rénovation embryonnaire, entièrement comparable à celle des lapins ayant reçu des injections hémolysantes.

OBSERVATION XXVI (HAYEM)

Rattachement à l'ictère hémolytique des « Ictères infectieux chroniques splénomégaliques ».

M... vu d'abord à l'âge de 35 ans, en 1898.

Hérédité biliaire : grand-père maternel, depuis l'âge de 20 ans était ictérique. Ictère variable. Mort de cardiopathie à 57 ans.

Mère ictérique depuis l'enfance, mais avec des poussées et des accalmies. Pas de xanthélasma. Lors de la ménopause, crises douloureuses violentes, de durée variable, à siège région hépatique sans irradiation, sans vomissements, avec accentuation de l'ictère. Parfois prurit. Épistaxis fréquentes. A l'examen on note seulement une légère hypertrophie de la rate, qui est un peu dure et déborde les fausses côtes. Urines un peu urobiliques.

Père aurait eu des coliques hépatiques en 1894.

M... à 14 ans : coliques abdominales violentes ; plus tard crises convulsives avec perte de connaissance. La coloration ictérique des téguments apparut vers 17-18 ans et a persisté depuis, jamais très foncée, atténuée parfois, accrue par la fatigue. Au service militaire, essoufflement, palpitations, points de côté à gauche, épistaxis, il eut un embarras gastrique avec fièvre et fortes épistaxis ; à la fin du service entra au Val-de-Grâce où fut porté le diagnostic de leucémie splénique.

Ultérieurement, état général stationnaire.

En 1897, douleurs dans le flanc gauche.

On constatait alors une teinte subictérique généralisée, un gros foie (17 cm.) faisant saillie à l'épigastre, une grosse rate arrivant jusqu'à l'ombilic (10 cm. haut., 21 large). Souffle cardiaque anémique. 3.397.000 gl. r. 107.076 b. Sérum ictérique, contenant du pigment biliaire et un peu d'urobiline. Dans les urines, pas de pigment biliaire, seulement une petite quantité d'urobiline. Hyperpepsie modérée.

Revu à plusieurs reprises, notamment en décembre 1907. Accès de dyspnée et de palpitations parfois. L'ictère est

resté ce qu'il était en 1897 et l'hypertrophie du foie et de la rate ne s'est nullement modifiée.

Les examens de *sang* ont montré GR : 3.561.000 — 4.280.000. GB : 6.820 — 7.200. Formule leucocytaire à peu près normale, sauf l'augmentation des mononucléaires. Le sérum sanguin donne la réaction de Gmelin et celle de Grimbert. Résistance globulaire diminuée : hémolyse débute à 0,56 totale 0,42. Présence d'urobiline dans l'urine. Pas de stigmatisme de syphilis.

OBSERVATIONS XXXVII, XXXVIII
et XXXVIII *bis*

Ictères congénitaux classiques, le dernier est remarquable par le faible degré de la surcharge pigmentaire splénique.

(Observation d'ABRAMI)

Femme de 60 ans, soignée pour des ulcères variqueux. Elle a un ictère généralisé qu'elle s'est toujours connu, teinte citron pâle. Son grand-père paternel a lui aussi été jaune durant toute sa vie. Parfois quelques accentuations de l'ictère ; jamais de coliques hépatiques, ni prurit, ni xanthélasma, ni bradycardie. Jamais de décoloration des matières fécales. Recherche négative de la bilirubine, des acides et sels biliaires dans l'urine. Par contre, urobiline en grande abondance, splénomégalie très considérable. Foie normal ; pas de glycosurie alimentaire.

Globules blancs : 31.000 ; légère diminution des mononucléaires.

Réaction myéloïde légère.

2.410.000. globules rouges : poikilocytose légère ; anisocytose marquée, microcythémie, polychromatophilie. 16 % d'hématies granuleuses. Dans le sérum, grande quantité de bilirubine ; pas d'urobiline. La résistance globulaire est très diminuée : avec le sang total l'hémolyse s'effectue : H_1 0,76, H_2 0,64, H_3 0,34, Na Cl % ; avec les hématies déplasmatisées : H_1 0,84. Cette fragilité se cons-

tate aussi augmentée en présence d'un sérum de lapin antihumain, ou de sérums humains étrangers. Le sérum de la malade n'a pas de pouvoir hémolytique spécial. Pas d'autoagglutination des hématies.

Après un traitement ferrugineux, le chiffre des globules rouges s'élève à 3.120.000 et 3.600.000, les hématies granuleuses diminuent à 15 et 12 %, le taux de l'hémoglobine s'est élevé de 70 à 75, mais la fragilité globulaire est restée la même ; l'ictère n'a pas varié.

(LE GENDRE et BRULÉ)

Femme de 39 ans, sans antécédents biliaires familiaux ni personnels. Non syphilitique.

A toujours été un peu jaune. *L'ictère* jusque-là faible s'est accru à 20 ans, lors de l'établissement des premières règles, règles depuis peu abondantes. Essoufflement ordinairement facile. Nausées parfois.

L'ictère ne devient net qu'en avril 1907, à la suite d'ennuis et de fatigues, et attire l'attention de son entourage, il se fonce, s'accompagne de diarrhée et d'urines « rouges ». Pas de prurit. Atténuation par le régime lacté. Nouvelle crise en août 1907 et depuis alternatives de diminution et d'augmentation.

Elle entre pour une grippe intercurrente. L'examen révèle un ictère peu accentué, mais qui transparaît au-dessous du teint assez fortement coloré de la malade ; on la retrouve très nettement au cou et sur le tronc, les conjonctives sont teintées ; il s'agit plus de subictère que d'ictère, et l'aspect de la malade rappelle tout à fait celui des cholémiques de Gilbert. Dans les urines, ni pigments biliaires, ni urobiline. Depuis longtemps douleur dans l'hypocondre gauche, persistante, augmentant au moment des poussées ictériques, exagérée par la palpation de la rate, volumineuse, qui dépasse de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Le foie est normal, non douloureux. Pas d'insuffisance hépatique, ni hypoazoturie, ni glycosurie alimentaire, ni intermittences dans l'élimination du bleu de méthylène.

Hématologie. — Anémie avec 3 à 5 millions de globules rouges suivant les numérations ; valeur globulaire nor-

male. Leucocytose légère sans modification nette du pourcentage des globules blancs. Très rares myélocytes neutrophiles. Pas d'hématies nucléées. Pas d'anisocytose, peu de polychromatophilie. *Microcythémie* : 5μ 85 en moyenne.

Hématies granuleuses 5 p. 100 en moyenne, une fois 10 p. 100. Beaucoup ne possédaient que de très rares granulations.

Pas d'autoagglutination des hématies.

Résistance globulaire fortement diminuée soit avec le sang total (début à 0,62, 0,60, 0,70 p. 100 NaCl suivant les cas) ou avec les hématies déplasmatisées (0,72, 0,66, 0,74 suivant les cas).

Pas de fragilité spéciale en face d'autres sérums.

Le *sérum* de la malade n'hémolysait ni ses propres globules ni ceux d'autres sujets.

Malgré l'amélioration générale et la diminution de l'anémie (4.735.006 glob. rouges au lieu de 3.270.000), la fragilité globulaire a persisté toujours aussi intense.

(GANDY et BRÛLÉ)

(C'est le cas déjà publié avec LE GENDRE)

La malade avait un état général satisfaisant. Vers le 7 mars 1909, elle présenta les signes de début d'une fièvre typhoïde ; l'ictère s'accrut un peu ; l'anémie augmenta brusquement : 1.455.000 globules rouges ; hémoglobine 50 %. 6.000 globules blancs ; signes de réaction myéloïde ; polychromatophilie et anisocytose intenses. 4 % d'hématies granuleuses. Pas d'autoagglutination $H_1 = 0,80$, H forte 0,66. Mort le 3 avril dans le coma au dix-neuvième jour de la dothiéntérie (culture du sang positive au point de vue Eberth).

Autopsie 5 avril. — A la partie terminale de l'iléon, quatre ou cinq ulcérations elliptiques présentant tous les caractères des ulcérations typhiques.

Les *voies biliaires* ne présentent aucune lésion. Rien d'anormal dans le vésicule ; pas de bacilles d'Eberth dans la bile.

Foie : 1.900. — Absence complète de cirrhose ; pas de trace d'angiocholite au niveau des canaux biliaires intra-hépatiques. Cellules hépatiques normales, mais traversées

dissociées séparées par de volumineux capillaires gorgés de globules rouges. Donc, surtout congestion hépatique. Pigment ocre en grains fins dans les cellules, surtout dans la zone centrolobulaire, mais ne présentant pas les réactions du fer.

Rate : 750 grammes, volumineuse et friable. Congestion intense. Pulpe bourrée d'hématies et de mononucléaires ; figures de macrophagie peu nombreuses ; exceptionnellement petits, foyers de reviviscence myéloïde avec hématies nucléées et myélocytes neutrophiles. Sinus dilatés, mais peu volumineux par rapport à la pulpe congestionnée ; macrophages en assez grand nombre. Corpuscules de Malpighi moins serrés que normalement, mais plus volumineux ; les tuniques artérielles étaient généralement infiltrées de tissu embryonnaire et les cellules endothéliales s'y montraient en prolifération. Travées fibreuses rares dans le tissu congestionné. Aucun pigment avec les colorations habituelles ; la recherche du fer par la méthode du bleu de Prusse ne montrait que de très petits amas pigmentaires disposés irrégulièrement et qui n'étaient pas sensiblement plus abondants que dans une rate normale.

Moelle osseuse en pleine reviviscence, rouge vif dans toute la cavité médullaire du fémur ; presque pas de vésicules graisseuses ; trame médullaire bourrée d'hématies nucléées revêtant surtout le type normoblastique, de myélocytes neutrophiles, de nombreuses cellules mononucléées indifférenciées ; mégacaryococytes en grand nombre, éosinophiles exceptionnels.

Reins : gauche 180 grammes, droit 165, blancs ; décoration aisée. L'épithélium des tubuli, presque complètement abrasé, était frappé de nécrose de coagulation. Pas de pigment ferrique dans les cellules.

Pas de lésion particulière des autres organes.

OBSERVATION XXXIX (LE GENDRE et BRULÉ)

Anémie prédominante avec faible réticulocytose. C'est dans un cas comme celui-ci que l'étude de la Bilirubinémie aurait été intéressante.

Femme de 44 ans, entrée 18 février 1908 pour ictère et anémie.

Pas d'antécédents familiaux biliaires ou ictériques. Pas de syphilis héréditaire ou acquise.

Trois ans auparavant, T. à 39° et troubles gastro-intestinaux violents : diarrhée, vomissements. Apparition rapide d'un ictère très foncé, avec urines rouges, sans prurit; douleurs dans la région hépatique, irradiées à l'épaule. Persistance, avec variations, de l'ictère pendant onze mois; lors des aggravations, fièvre et vomissements.

A la campagne, atténuation très nette, mais la malade restait très anémique, pâle, essoufflée, non réglée.

Brusquement, au début de 1907, vomissements et retour de l'ictère. Amélioration.

Nouvelle crise, le 18 février 1908. Ictère accusé. Troubles digestifs. Anémie.

En mai 1908, surtout anémique : muqueuses décolorées, souffles anémiques, essoufflement, œdèmes fugaces. Aménorrhée. Superposition d'un subictère des téguments et des conjonctives, coloration jaune foncé du sérum avec réaction de Gmelin. Pas de pigments biliaires dans les urines. Urobilinurie inconstante. Les matières ne sont pas décolorées. Ni prurit, ni bradycardie, ni xanthélasma. Pas de douleurs vésiculaires, rappelant la colique hépatique, comme lors de la première crise, mais troubles digestifs encore persistants. Foie gros, dépassant les fausses côtes de deux travers de doigt, indolore. Rate donne une matité de trois travers de doigt.

Examens de sang :

1.125.000 globules rouges. 4.500 globules blancs. Le pourcentage montre une réaction myéloïde nette. Polychromatophilie, poikilocytose très accentuée, avec nombreuses formes en biscuit, en raquette. Diamètre globulaire moyen augmenté ($8 \mu 4$).

Hématies granuleuses peu abondantes : 1 et 3 %.

Autoagglutination extrêmement nette.

Résistance globulaire faiblement diminuée (début de l'hémolyse à 0,50 NaCl % avec le sang total; à 0,56 avec les hématies déplasmatisées).

Pas de fragilité spéciale en face de sérums étrangers.

Le sérum de la malade ne présentait aucune propriété hémolytique.

OBSERVATION XXX (MÖLLER)

Malade de 26 ans. Pas d'ictère dans sa famille. Personnellement, rougeole dans l'enfance. Jaunisse à 6 ou 7 ans. Pâle au moment de la puberté. Cette pâleur fut remplacée peu à peu par une teinte jaunâtre de la peau et des muqueuses, assez marquée vers l'âge de 15 ans. Bonne santé cependant.

En 1904, affection qui simula la fièvre typhoïde (accès fébrile avec ictère). En janvier dernier (1908), à la suite d'un froid vif, la coloration de la peau s'accrut, en même temps que survenaient des douleurs sous les côtes ; les selles, gris brun, devinrent verdâtres, et les urines foncées.

Actuellement : coloration jaune de la peau et des muqueuses. Pouls, 76. Rate grosse, descendant à deux travers de doigts au-dessous de la ligne ombilicale ; 20 centimètres de hauteur sur 9 de large ; ferme. Le foie n'est pas gros. Urobilinurie. Pas de bilirubine. Selles brunes, vertes, renfermant beaucoup d'urobiline, des traces de bilirubine. Hémoglobine : 70 % (Tallqvist). Globules rouges : 2.600.000. Globules blancs : 4.600. Après coloration au Giemsa : anisocytose ; poïkilocytose légère. Pas de globules rouges à noyau. Polynucléaires, 64. Globules mononucléaires, 6 p. 100. Lympho, 15 p. 100. F. de transition, 6. Myélocytes, 9 p. 100. — Réaction de Wassermann, négative.

Le nombre des globules rouges a varié de 2.300.000 à 3.100.000, il augmentait dans les dernières semaines. Peu de modifications de l'hémoglobine et des globules blancs. Anisocytose nette. Poïkilocytose peu marquée. Pas de polychromatophilie. Pas de globules rouges à noyau. Pas d'éosinophilie. Pas de mastzellen.

La résistance globulaire a été recherchée par la méthode de Limbeck. On prépare des solutions de chlorure de sodium augmentant de 0,03 à partir de 0,45. On fait tom-

ber une goutte de sang dans un centimètre cube de la solution. On agite. Au bout de six heures, on regarde s'il y a hémolyse. Dans ce cas, il y avait hémolyse nette à 0,60, et légère à 0,63. Comme contrôle, le sang d'un autre ictérique, cirrhotique, ne commençait à hémolyser qu'à 0,48.

La méthode de Gilbert a donné 0,087 % de pigments biliaires dans le sérum. Pas d'urobiline dans le sérum. Dans les fèces et l'urine, grande quantité d'urobiline; bilirubine à l'état de traces : par la méthode d'Hope, Seyler et F. Muller, 123 milligrammes dans les urines et 280 dans les fèces ; normalement, 200 milligrammes.

L'examen des urines a montré le chiffre bas des compositions azotées des urines, mais ceci s'explique par le poids très petit du malade, et la diarrhée dont il souffrait. L'expérience avec la lévulose n'a pas décelé d'insuffisance fonctionnelle du foie.

Globules rouges : 3.473.000. Globules blancs : 9.620 ; dans le pourcentage, à noter l'élévation du nombre des éosinophiles et 0,5 p. 100 de myélocytes neutrophiles. Polychromatophilie et microcytose. Pas d'hématies nucléées. Avec le procédé de Hambürger, début de l'hémolyse dans une solution à 0,70 p. 100 NaCl ; forte à 0,64, totale à 0,46. Par la méthode cryoscopique, haute isotonie du sérum sanguin. Le point de congélation du sang défibriné était très élevé (0,87 au lieu de — 0,56). δ normale = 1,77.

Quelques mois plus tard meilleur état général. Jaunisse plus faible. Urobilinurie. Point de congélation du sang à — 0,63. Augmentation remarquable du sel dans le sang, 0,64 p. 100.

OBSERVATION XXXIII (RENAUX et VERHOOGEN)

Ictère congénital classique.

Homme de 38 ans, sans antécédent personnel, ni familial, ictérique depuis l'âge de neuf jours.

La teinte jaune des téguments plus accusée que d'ordi-

naire, lors de l'entrée du malade à l'hôpital, n'a jamais disparu complètement. Lassitude. Par moments, douleurs au niveau de la rate qui, fortement augmentée de volume, atteint presque la ligne parasternale, à hauteur de l'ombilic. Pas de démangeaisons, pas de troubles digestifs ; selles et urines fortement colorées. Pouls à 88. Pas de gros foie ; la vésicule biliaire n'est pas perceptible. Pas de glycosurie. Dans l'urine, ni bilirubine, ni uroérythrine, ni urobiline. La poussée actuelle s'accompagne de douleurs rhumatoïdes dans les articulations des membres inférieurs surtout.

Examens hématologiques. — Hémoglobine 45 à 50 %. 12.000 à 18.000 globules blancs ; 35 p. 100 lymphocytes, 2 à 3 p. 100 éosinophiles, 1/2 à 1 p. 100 basophiles, 1 myélocyte basophile sur 500 à 600 leucocytes.

Coagulation rapide ; 1 cc. de sang = 0,6 de sérum. Sérum jaune d'or avec fluorescence verte, ne présente pas la réaction de Widal ni la réaction de Wassermann. Pas de propriétés hémolytiques spéciales de sérum. On n'a pas recherché la présence de la bilirubine dans le sérum sanguin.

Globules rouges : 2.760.000 ; quelques jours plus tard 4.200.000, lorsque le malade revient à son état habituel. Anisocytose marquée avec poikilocytose légère. Nombreux globules nucléés, parfois même le noyau est en mitose. Grand nombre d'hématies polychromatophiles et d'hématies à granulations de deux ordres : 1° grosses granulations comparables à celles du saturnisme et visibles par la coloration à l'hématoxyline éosine après fixation ; 2° fines granulations décrites par Chauffard et Fiessinger, que l'on retrouve soit par le réactif de Pappenheim, soit par la coloration vitale. La résistance des globules rouges déplasmatisés, recherchée vis-à-vis de solutions salines hypotoniques, montre l'hémolyse débutant à 5,9 p. 1.000 et totale à 5 p. 1.000. Pas d'autoagglutination des hématies.

OBSERVATION XXXIV (CLAISSE et SOCQUET)

Malade sans antécédent sérieux, atteint d'insuffisance nitrale traumatique ; gangrène des membres inférieurs,

puis un ictère généralisé. Réaction de Gmelin positive dans les urines. Pas d'urobilinurie.

Globules rouges : 2.800.000 Diminution de la résistance globulaire ; avec le sang total : Hi = 48 ; Ht = 42 avec le sang déplasmatisé : Hi = 52, Ht = 42.

A l'autopsie, à part la lésion cardiaque, il y avait un gros foie, une grosse rate, des reins congestionnés.

« La cause de cet ictère hémolytique, développé au cours d'une crise asystolique, n'est pas très nette. S'agit-il d'un ictère par foie cardiaque, ou bien faut-il admettre un ictère infectieux dont la source serait la gangrène des membres inférieurs ? » (CHALIER).

OBSERVATION XXXV (JACOB et LEVY-VALENSI)

Ictère constitutionnel classique, peut être aggravé par l'intoxication saturnine.

Homme de 29 ans, atteint de paralysie saturnine des extenseurs.

Pas d'ictériques ni chez ses ascendants, ni chez ses collatéraux.

Depuis la naissance, teinte ictérique des conjonctives et des téguments. Accumulation de l'ictère par les fatigues, les écarts. Pas de prurit. Selles fortement colorées. Ni pigments biliaires, ni urobiline. Pas de glycosurie alimentaire.

Foie normal, indolore, plus volumineux et un peu sensible au moment des poussées d'ictère. Rate énorme : 21 centimètres de long, indolore.

Sérum sanguin verdâtre, renfermant des pigments biliaires, pas d'urobiline. N'est pas hémolytique.

320.000 globules rouges. Anisocytose très marquée. Polychromatophilie légère .18 à 19 % d'hématies granuleuses. Pas d'érythrocytes ponctuées.

Résistance globulaire très diminuée. Début de l'hémolyse à 0,8, intense à 0,5, totale à 0,4 de NaCl %.

Pas de modification nette dans le nombre où le pourcentage des éléments blancs.

OBSERVATION XXXVI (SACQUÉPÉE)

Cas typique d'Ictère acquis d'origine infectieuse.

Homme de 40 ans, présentant un phlegmon diffus streptococcique de la cuisse gauche, avec *septicémie streptococcique* (hémoculture positive).

En même temps qu'évolue ce phlegmon apparaît l'ictère, d'abord discret, localisé à la région atteinte et aux conjonctives, puis généralisé et intense ; les urines ne renfermaient pas de pigment biliaire normal, mais de l'urobiline ; les selles n'ont jamais été décolorées, ni bilieuses. Rate légèrement augmentée de volume. Foie normal. Parallèlement, fièvre irrégulière, délire persistant, prostration, tachycardie, hématurie, oligurie. Tous ces phénomènes s'atténuèrent rapidement pour disparaître en une quinzaine de jours.

OBSERVATIONS XXXVII et XXXVIII (SACQUÉPÉE)

Ictères hémolytiques acquis très vraisemblablement paludéens. En effet, les troubles n'ont débuté qu'après la constatation des accidents palustres, et ils ont disparu par le même traitement qui a guéri les accidents causaux.

Homme de 19 ans. A 11 ans, accès de fièvre non traités.

Depuis quelques jours, accès de fièvre tierce non traités. Grosse rate. Foie un peu gros. Apparition d'un ictère intense sans décoloration des matières. Urobilinurie. Pas de pigments biliaires. Disparition de l'ictère en huit jours.

Au début, hématozoaires.

Ni pigments biliaires, ni urobiline dans le sérum légèrement jaunâtre.

Globules rouges : 2.800.000 Hématies granuleuses : 6 %. Début de l'hémolyse à 0,48 % NaCl ; totale à 0,36, avec le sang total. Début à 0,60, hémolyse complète à 0,44, avec les hématies déplasmatisées. Pas de fragilité particulière des globules rouges vis-à-vis d'autres sérums. Pas d'action hémolysante du sérum du malade.

Globules blancs : 7.500. Equilibre à peu près normal. Pas de myélocyte. Pas d'hématies nucléées.

OBSERVATION XXXVIII (SACQUÉPÉE)

Homme de 22 ans, qui, antérieurement atteint de paludisme, vient, après quelques accès de paludisme, avec un ictère généralisé, une anémie marquée, un gros foie, une grosse rate. Pas de décoloration des matières. Pas de pigments biliaires, mais urobiline dans les urines. Disparition de l'ictère par le traitement quinique.

Dans le sérum ne fut trouvé ni urobiline, ni pigments biliaires.

Globules rouges : 3.000.000. Hématies granuleuses : 7 %. Fragilité globulaire, surtout nette avec le procédé des hématies déplasmatisées. Hémolyse : début à 0,58 de NaCl, nette à 0,42, totale à 0,36.

Rien d'anormal du côté des globules blancs.

Amélioration après traitement.

OBSERVATION XXXIX (DARRÉ)

Ictère acquis par ankylostomiase. Ici encore, la preuve de l'étiologie fut fournie par la mise en évidence de l'ankylostomiase — la contre-épreuve par les bons effets de la cure thymolée sur les accidents parasitaires et sur l'ictère.

Missionnaire ayant séjourné au Congo français, où il s'impaluda ; il fut infesté par les larves d'ankylostome en traversant au milieu d'une forêt une grande nappe d'eau stagnante.

Peu de temps après, il ressentit un prurit intense, étendu à toute la surface des deux membres inférieurs. Après le prurit, parut l'œdème des pieds et de la partie inférieure des jambes, qui n'a duré que trois à quatre jours.

Cinq jours après le début des accidents cutanés, il fut pris d'oppression accompagnée de toux, d'expectoration muqueuse et de fièvre, les phénomènes disparurent au bout de quinze jours.

Les accidents pulmonaires ont été d'abord suivis de troubles intestinaux (anorexie, douleurs du ventre, diarrhée profuse, entérorrhagies, selles noirâtres) puis d'une anémie intense.

Lorsque quelques mois plus tard le malade se présente à l'hôpital Pasteur, on constate chez lui, outre les symptômes habituels de l'ankylostomiase, un ictère léger qui paraissait lié à de la fragilité globulaire. Dans les urines urobiline, mais pas de pigments biliaires. Diminution notable de la résistance des globules rouges aux solutions salines hypotoniques et aux sérums humains normaux. Nombreuses hématies granuleuses.

OBSERVATION XL (B NECH et SABRAZÈS)

Cas acquis pour CHALIER qui admet que le lait de la nourrice a servi de véhicule à une substance hémolytique de nature indéterminée.

Jeune homme, âgé de 17 ans en septembre 1908. Pas d'ictériques dans sa famille.

Allaité au sein par sa mère pendant quinze jours, puis par une nourrice ; cette femme et ses deux enfants ont eu de tout temps un teint cholémique analogue au teint du malade. L'ictère survint pendant que l'enfant était en nourrice,

Dès sa plus tendre enfance, le malade fut sujet à des poussées d'ictère. Troubles gastro-intestinaux anciens : ballonnement, parfois vomissements, coliques et diarrhée. Chaque année surviennent des crises plus fréquentes et plus pénibles l'été. En avril 1908, poussée ictérique intense. Depuis avril 1908, environ tous les mois, surviennent pendant trois à quatre jours des signes d'embarras gastrique, l'ictère se fonce ; une débâcle diarrhéique, faite de trois ou quatre selles noirâtres non sanguinolentes, marque la fin de la crise ; l'ictère s'atténue et vers le huitième ou dixième jour le malade conserve seulement son teint cholémique normal.

Il n'y a ni prurit, ni xanthopsie, ni bradycardie. Les matières fécales sont plutôt hypercolorées ; les urines acajou renferment de l'urobiline, mais ni sels, ni pigments biliaires. Pas de gros foie. Splénomégalie marquée ; l'extrémité inférieure de la rate, d'ailleurs indolore, arrive à l'ombilic.

Hémoglobine, 78 p. 100. Globules rouges : 4.185.000. Valeur globulaire : 0,93. Globules blancs : 9.300, avec pourcentage à peu près normal. Réaction médullaire légère sans hématies nucléées. Anisocytose. Polychromatophilie marquée. Hématies granuleuses : 6 p. 100. Rétraction du caillot normale. Bilirubine dans le sérum. $H_1 = 0,60$ avec le sang total ; $0,62$ avec les hématies déplasmatisées. H totale = $0,36$. Autoagglutination légère des hématies. Le sang total mis en pipette a commencé à s'hémolyser plus tôt qu'un sang normal.

OBSERVATION XLI (MASSAGLIA et TARABINI)

Premiers résultats de la méthode de coloration vitale des réticulocytes (CESARIS-DEMEL) au crésyl azur.

Pas de maladies dans l'enfance. A 4 ans, les parents du malade ont noté une teinte jaunâtre de la peau et des sclérotiques, survenue sans cause appréciable, et qui a persisté depuis.

Enfant de 14 ans offrant un ictère léger, sans prurit, sans décoloration des fèces, ni cholurie ; urobilinurie en quantité variable. Foie hypertrophié. Rate volumineuse, indolore, mesurant 15/11 1/2 centimètres.

Globules rouges : 3.700.000. — Globules blancs : 7.800.

Hémoglobine : 65 p. 100.

Hemolyse initiale à 0,52 NaCl p. 100, totale à 0,45.

Le sérum est hémolytique pour des globules étrangers et les propres globules du malade en vingt-quatre heures ; la même épreuve avec un sérum normal n'est positive qu'en quarante-huit heures.

Par la méthode Césaris Demel, 7 à 8 p. 100 d'hématies granulees.

Par la méthode de Vassale, nombre identique d'hématies colorées au bleu azur ; ce sont là des hématies jeunes.

OBSERVATION XLII (CAMPARI et FERRARI)

Enfant de 10 ans, légèrement ictérique depuis l'âge de 5 ans et demi. Foie légèrement hypertrophié et douloureux à la pression. Rate dure, globuleuse, 18/10. Pas de bradycardie. Pas de cholurie. Urobilinurie légère. (Epreuve de la glycosurie alimentaire : faiblement positive. Epreuve de la glaucurie normale : fèces très colorés.)

Globules rouges : 4.200.000. — Globules blancs : 9.000.
— Hémoglobine : 90 p. 100. — Coagulation normale.

H1 = 0,50. H3 = 0,38.

Un an plus tard amélioration légère de cet état : H1 = 0,48.

L'autoagglutination n'a pas été recherchée.

OBSERVATIONS XLIII et XLIV (RITTER v. STEJSKAL)

Cas typiques d'évolution par crises d'hémolyse entre lesquelles la santé est à peu près complète.

Jeune fille de 16 ans, sans antécédents héréditaires.

Apparition de l'ictère à 14 ans, coïncidant avec de la céphalée, des palpitations, des vertiges, de la gêne respi-

ratoire. Disparition de la jaunisse qui reparait à l'âge de 16 ans. Alors pas de bradycardie. Foie normal. Rate volumineuse, indolore ; pas de pigments biliaires dans les urines, mais urobilinurie. $H1 = 0,58$. $H3 = 0,34$.

Surviennent ensuite des alternatives d'amélioration ou d'aggravation. Le taux des globules rouges tomba jusqu'à 864.000, coïncidant avec une abondante polychromatophilie et une réaction myéloïde.

Le sérum n'avait pas de pouvoir hémolytique spécial.

L'ictère et l'anémie ont pendant plusieurs mois procédé par poussées, s'accompagnant d'hypertrophie splénique. Lors de ces attaques, il se forme une anémie qui dure peu de temps. La teinte ictérique faible ainsi que la splénomégalie priment l'anémie. Et dans l'intervalle des poussées, c'est l'état d'une chlorotique avec augmentation de volume de la rate.

Il n'a jamais eu ni rétention biliaire, ni prurit, ni bradycardie.

OBSERVATION XLIV (RITTER v. STEJSKAL)

Malade de 21 ans qui, après avoir présenté une coloration jaune passagère des téguments, éprouve des douleurs vésiculaires et redevient jaune.

A l'entrée, ictère net sans prurit ni bradycardie. Foie légèrement gros. Splénomégalie très modérée. Urobilinurie et pigments biliaires dans les urines. Pas de décoloration des selles. Diminution du nombre des globules rouges. $H1 = 0,56$. $H3 = 0,34$. Pas de pouvoirs hémolytiques du sérum.

Diminution consécutive, mais non disparition, de l'ictère et de la splénomégalie.

OBSERVATIONS XLV à LVII (CASTAIGNE)

Ictères avec anémie et sidérose pigmentaire de pathogénies diverses.

Première catégorie : 2 observations d'empoisonnement

par des substances chimiques indéterminées ; 3 cas d'anémie pernicieuse à forme ictérique. Chez ces cinq malades : sérum riche en pigments biliaires, coloration jaune sale de la peau, peu marquée ou nulle des muqueuses, pas de pigments biliaires normaux dans les urines. Fonctionnement de la cellule hépatique normal ou exagéré. Cellules hépatiques et épithélium des tubes contournés contenaient des pigments ocre.

Deuxième catégorie : 7 observations.

1. Homme de 34 ans, atteint d'ictère depuis l'adolescence, à la suite d'une fièvre typhoïde, n'avait ni décoloration des matières fécales, ni pigments biliaires normaux dans les urines, ni prurit, ni bradycardie. Grosse rate. Foie légèrement hypertrophié. Pas d'ascite. Crises douloureuses dans la région hépatique. Légère anémie. Diminution très nette de la résistance globulaire. La rate (450 grammes) était scléreuse. Le foie présentait en même temps les lésions typiques de cirrhose biliaire et celles de la sidérose pigmentaire.

2. Ictère infectieux à rechute. 3, 4, 5 : Pneumonie avec ictère et fragilité globulaire. Après la mort, sidérose pigmentaire et lésions d'angiocholite manifeste.

6, 7, 8. Cirrhoses de Laënnec avec ictère franc et fragilité globulaire manifeste. A l'autopsie, en dehors d'une sidérose pigmentaire très accusée, lésions de cirrhose veineuse et altération des voies biliaires.

OBSERVATION LVIII (MICHELI)

Ancienne observation de MICHELI d'un Ictère certainement hémolytique.

Malade de 56 ans, ictérique depuis l'âge de 19 ans. A pu travailler jusqu'à ces deux dernières années.

En 1873, Rovida avait constaté un ictère avec splénomégalie.

Le malade, vu tous les trois ou quatre ans, avait été considéré comme un cas anormal de splénomégalie.

Globules rouges au-dessous d'un million. Si bien que l'affection actuellement simule l'anémie pernicieuse à forme ictérique.

Beaucoup d'hématies granuleuses, mais peu d'érythrocytes à granulations basophiles.

Pas de pouvoir hémolytique du sérum.

OBSERVATIONS LIX et LX (GAUCHER et GIROUX)

Ictère hémolytique dans la syphilis secondaire.

Dans deux cas de syphilis secondaire est apparu un ictère sans décoloration des matières fécales ; urobilinurie forte. Ni prurit, ni bradycardie. Anémie légère avec valeur globulaire normale. Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie. Hématies granuleuses en forte proportion. Diminution marquée de la résistance globulaire.

OBSERVATIONS LXI et LXII (résumées)

(S. KADRŇKA)

Deux cas d'ictère hémolytique au cours de la fièvre typhoïde.

La première concerne Mlle P., 27 ans, habitant la Savoie où la typhoïde est endémique, qui est prise en 1927 quatre semaines après son arrivée de *céphalées, lassitude, insomnie de fièvre*, et consulte pour cette raison à Genève le Professeur Roch.

15 octobre. — Elle est pâle, amaigrie, fatiguée, inappétente. Pas d'angine. Pas de tâches. La langue est chargée. L'abdomen souple. Dans la fosse iliaque droite une

douleur avec gargouillement. Il y a de la constipation. Le foie est normal. La rate est percevable.

Tension 9,5. Pouls 80.

Rien au niveau de l'appareil circulatoire, sauf un sommet G, moins éclairé que le sommet D et quelques ganglions au hile droite.

Rien dans les urines.

Examen du sang : Hb 70 %.

Hématies : 4.769.800.

Leucocytes : 6.300. Lympho : 52, Poly. 44. Grands Mono : 4. Wassermann 0. Urée 0,33.

Séro-diagnostic, négatif aux Para. Légère agglutination au 1/30 incomplète en 1 heure.

Hémoculture négative.

La culture des selles met en évidence du Coli et non de l'Eberth.

Le diagnostic reste incertain deux semaines et :

1^{er} novembre 1927. — La température est à 39°5, l'hémoculture décèle des bacilles d'Eberth. Le séro diagnostic positif au 1/80. Les taches rosées apparaissent.

On considère la première phase d'octobre comme une phase d'incubation anormalement longue et intense.

Le même jour : Urobilinurie abondante. Sans bilirubine ni sels.

Albumine : 4 0/00.

Le 2 novembre apparaît une jaunisse franche avec coloration des téguments et des muqueuses, avec urobilinurie massive.

Le bilan sanguin était alors le suivant :

Hb. 30 %.

Hématies : 2.210.000.

Leucocytes : 12.750.

Plaquettes : 300.000.

Résistance : Glob. lavés. Début à 0,64, complète 0,30. Sang total, 0,56, 0,20.

Les signes fonctionnels et généraux particulièrement intenses étaient :

L'adynamie, l'inconscience, les soubresauts.

Une tachycardie à 120-140 et de l'hyperthermie.

Le 8 novembre, une transfusion de 100 cc. est suivie au bout d'une heure d'une crise d'angoisse avec dyspnée.

Le 9 novembre, meilleur état général. Temp. à 40°.

Le 10 novembre, température à 37°5. Une transfusion de 250 cc. amène un choc et une chute de la température à 36°5.

Les quinze jours suivants, l'apyrexie est complète.

Le 15 novembre : Hb 30 %. R. G., 0,50, 0,20. Hématies, 2.000.000. L'ictère s'atténue. Transfusion de 200 cc.

Le 18 novembre. Pas d'urobiline dans l'urine.

Le 21 novembre. Hb 38 %. Hématies : 3.430.

Le 29 novembre. Hb 46 %. Hématies 3.430.

Le 12 décembre. Hb 60 %. Hématies : 3.940.

Dans les jours qui suivent : rechute à 39° sans aucun changement hématologique. Hb 71. Hématies : 4.500.000. R.G. 0,44, 0,36.

Les antécédents n'offrent rien de particulier. Ni sa mère ni sa sœur n'ont fragilité globulaire.

La deuxième observation rapporte le cas de M. V., 23 ans, qui, le 28-6-1913, commença une typhoïde dont il devait mourir.

Les parents ont toujours été en bonne santé. Ses frères sont bien portants. Lui-même a eu l'année précédente une pleurésie sèche.

Depuis 12 à 15 jours, asthénie et céphalées le tiennent au lit, puis :

Le 28-6-1913 : Température à 40°-42°. Séro-diagnostic positif 1/100 en 25 min. L'examen montre que ce jeune homme, dont la face est pâle sans cyanose, dont la langue est rôtie, présente tous les signes de la typhoïde.

Les urines n'ont pas été vues.

L'hémoculture est positive.

Cet état dure une semaine, et le :

2 juillet 1913, donc à la fin du 2^e septénaire, apparaît un ictère pléiochromique avec albuminurie, cylindrurie et urobilinurie sans bilirubinurie ni cholurie.

R. G. : 0,56-0,50-0,42.

Le sérum est foncé. Il n'est hémolytique ni pour les globules du malade ni pour les hématies saines.

Hb. 80 %. Leucocytes : 4.300. Hématies granuleuses : 5 %.

Le 10 juillet 1913, la mort survient.

A l'autopsie : Petites ulcérations gastriques.

Catarrhe intestinal avec ulcération des Plaques de Peyer.

Foyers broncho-pneumoniques des 2 bases.

Foie gros, 30 cm., 18 cm., 7 cm. 5. Lisse. Ictérique granuleux. Voies biliaires dilatées, pleines de bile.

Les observations d'Ictère hémolytique sont rares dans la typhoïde : Kadrnka qui, à propos de ces 2 observations fait l'historique des cas décrits, ne mentionne comme observation d'Ictère réellement dû à l'hémolyse que celle de Milhit et Chabannier qui ont insisté sur le « Syndrome hémorragique précoce de la Dothiéntérie, avec résistance diminuée ».

L'hémolyse est-elle dûe à une action directe du bacille sur les hématies ? à une atteinte infectieuse des organes hémolytiques, atteinte qui déterminerait ceux-ci à acquérir la faculté de détruire un grand nombre de globules ?

OBSERVATION LXIII (ESCUDERO et VARELA)

Etat de la moelle osseuse dans l'Ictère hémolytique avant et après la plénectomie.

Les auteurs qui ont, dès 1927, montré la valeur de la biopsie médullaire comme moyen de diagnos-

tic de l'Ictère par hémolyse rappellent que les biopsies médullaires pratiquées depuis sur trois malades ont toutes donné des résultats concordants :

Avant la splénectomie : réaction érythropoïétique type orthoplastique,

Après la splénectomie : état de quiétude fonctionnelle complète.

L. R., Italienne de 45 ans. Réside en Argentine depuis 11 ans.

Antécédents héréditaires. — Père alcoolique mort à 57 ans de tuberculose. Mère morte à 60 ans de lithiase biliaire. Ils ont eu 8 enfants. 6 d'entre eux sont morts de maladie inconnue.

Antécédents personnels. — Eut à 13 ans un ictère dont elle ne conserve d'autre souvenir que la coloration jaune intense des téguments. Mariée à vingt ans. Mari mort de cancer d'estomac. A eu 4 enfants qui sont encore bien portants.

Il y a 15 ans, un examen révéla une splénomégalie qui fut confirmée plus tard en Italie. A cette époque, l'ictère était modéré. Parmi les médecins consultés, l'un proposa la splénectomie qui ne fut pas acceptée par tous.

De retour en Argentine, elle entre, il y a 11 ans, à l'hôpital Alvear (Docteur Houssay) où elle fut soumise, pendant 4 ans, à un traitement mercuriel sans que l'on constate de modifications de la splénomégalie qui, à ce moment, était la seule anomalie.

Il y a trois ans et demi, un nouveau symptôme apparaît, représenté par une éruption purpurique périodique qui se manifeste sur les bras, sur les jambes, quelquefois à la face et sur la partie antérieure du thorax. Elle se reproduisait simultanément aux endroits décrits. Elle était précédée d'une sensation de tension cutanée, de prurit. Elle se manifesta ensuite sous la forme de petites taches, punctiformes ou lenticulaires, de couleur rouge pourpre, qui pouvaient quelquefois confluer en formant une plaque de surface variable. Après quelques jours, cette nappe

passait par toutes les couleurs qui caractérisent l'évolution d'une ecchymose traumatique.

Elle dit que l'éruption s'est beaucoup améliorée par le chlorure de calcium.

La dernière éruption se produit sur les jambes et fut représentée par de petites phlyctènes séreuses ou séro-hémorragiques qui étaient remplacées par une croûte noirâtre de 3 à 6 mm.

L'état actuel (avant l'opération) ne révèle d'autres signes dignes d'intérêt que ceux qui sont consignés dans l'examen hématologique, si l'on en excepte, la pâleur cutanée, la teinte subictérique et la splénomégalie. La rate est grosse : 24 cm. $\times$ 14 cm., un peu douloureuse à la pression de son pôle inférieur.

Examen hématologique (juin 1928).

Hématies 2.860.000. Hb : 11 gr. 62. V.G. 1.55. Anisocytose. Polychromatophilie. *Hématies granulo-filamenteuses.*

Leucocytes : 13.000. Formule : Neutros : 55. Eos. : 3,1. Basos : 0,69. — Lymphos : 34. — Monos : 4,91. — Cell. Rieder : 0,60. — Cell. Türk : 0,70. Plaquettes : (Méth. Aymard) : 199.400.

Bilirubinémie : Réact. de Fouchet, 1/30.000. R. de H. v.d. Bergh : direct : nég. — indir. : positive faible.

Temps de saignement : 4'. Temps de coagulation : 6'.

Résistance globulaire : Hématies lavées : début, 0,64, complète : 0,35. Donc *diminution de la résistance*. Sang total : 0,64, 0,24.

Ni autolysines ni autoagglutinines.

Biopsie médullaire. — Moelle osseuse en pleine activité hématopoïétique (tibia). Réaction érythropoïétique type orthoplastique.

Pas de fragilité des vaisseaux.

Opération : 12 août (Pr. Finochietto) (hôpital Rawson). Adhérences entre le diaphragme et le pôle supérieur de la rate. Opération normalement conduite.

Peu après la splénectomie : disparition de l'ictère et de la pâleur.

Deuxième examen hématologique (trois mois après la

splénectomie). — Hémat. : 5.960.000. Hb : 15 gr. 52. VG : 0,92. Quelques érythroblastes à noyau pycnotiques.

Leucocytes : 7.000. Formul. : Neutros : 32,7. Eos. : 5,5. Basos : 2,3. — Lymphos : 53. — Monos : 4,5. — Cell. Rieder : 2.

Plaquettes (Méth. Aymard : 350.000).

Bilirubinémie. — Réaction de Fouchet : 1/37.000. R. de H. v. d. Bergh : dir. : nég. — indir. : positive très faible.

Résistance globulaire : hématies lavées : 0,64 — 0,10.

Biopsie médullaire : trépanation tibiale au même point. Inactivité fonctionnelle. Quelques érythroblastes disséminés, à noyaux pycnotiques. Pas d'érythroblastes basophiles ni aucune autre forme immaturée.

Conclusions : Nous avons pratiqué chez 3 malades atteints d'Ictère hémolytique la biopsie médullaire en trépanant le tiers supérieur du tibia. Le résultat a été identique à celui obtenu chez les malades précédents.

Activité de la moelle tibiale diaphysaire, surprenante chez des adultes avec Réaction érythropoïétique dominante de type orthoplastique. Chez l'une de ces malades, on a pu pratiquer une seconde biopsie 4 mois après, et la comparaison des résultats des deux biopsies montre que la moelle osseuse tibiale est retournée à l'état de repos, après la splénectomie. Il semble que dans l'Ictère hémolytique, la réaction érythropoïétique de la moelle des os longs soit secondaire à l'hyperhémolyse splénique.

OBSERVATIONS DE LORD DAWSON OF PENN

(La famille Tope)

OBSERVATION LXIV

La mère, Mrs. Tope, commença à montrer de la jaunisse dès l'âge de 6 ans. Elle est âgée maintenant de 44 ans. Elle a eu 4 enfants et mène une vie très active. Elle est toujours un peu jaune.

Chez elle, aucune histoire familiale de jaunisse ; aucune trace de fragilité globulaire dans ses ascendants. De même dans les membres de sa famille.

Mrs TOPE

Dates	Héma- ties	Formule	Hé- mogl.	In- dex	Petits lym- pho	Ré- ticu- loeyt	VAN DEN BERGH		Cho- les- tér.	Fra- gilité	Remarques
							Dir.	Indir.			
12-8-27	3.040.000	8.200	60	1.0		80	0	+++		0.65	Microcytose
1-3-28	5.836.000		85								
28-3-28	3.450.000	11.200	70	1.0	12		0	3.5			
15-5-28	3.220.000	8.400	60	0.9	14.8	28			80		
8-12-28							0	3.5			
10-12-28	3.100.000	12.400	00	0.97	8.0						
13-12-28									118		Légères aniso et poikilocytose
22-1-31	3.700.000	10.200	85	1.1	11.0	5.8	0	3.6			

P. TOPE

Dates	Héma- ties	Formule	Hé- mogl.	In- dex	Petits lym- pho	Ré- tici- loct	VAN DEN BERGH		Cho- les- tér.	Fra- gilité	Remarques
12-8-27	2.080.000	7.000	58	1	13	6,6	0	5,5	70	0,6-0,4	BW = 0 Microcytose Une hématie nucléée p. 300
11-2-28	4.176.000	8.860	65	0,83	13	11					
29-2-28 ⁽¹⁾							0	5,5			
2-3-28	4.603.000				9	4	0	2,1			
3-3-28					8	3					
5-3-28	4.000.000		85		9	1					
7-3-28	5.112.000				10						
10-3-28	5.430.000				16						
12-3-28	4.200.000	7.240	80		32,5	0,3					
14-3-28	4.800.000	9.080			26,5	0					
19-3-28	6.070.000	9.280									
23-3-28	5.836.000	10.210			37,5	0	0	0,4	170		
28-3-28									170		
15-5-28	5.256.000	11.400	106	1,0	31,2	10	0	0,6		0,6-0,4	
16-5-28							0	0,6			
8-12-28							0	0,6			
10-12-28	6.400.000	21.120	80	0,62	22,5						
22-1-31	5.900.000	13.600	90	0,76	27,0				154		

(1) Splénectomie. Prélèvement fait dans la veine splénique.

La rate atteint la ligne médiane et la crête iliaque. Le foie est à peine palpable.

Cette femme a mené une vie très occupée et cela sans fatigue apparente. Son taux d'hématies est à 3.250.000, ce qui prouve que la numération globulaire est un critère imparfait.

L'étude de ses données de laboratoire montre chez elle une hémolyse considérable que la moelle osseuse a du mal à compenser. Et il est possible que le nombre d'hématies tombe encore plus bas jusqu'à ce que l'anémie hémolytique soit dangereuse.

En outre, avec le temps, l'activité compensatrice de sa moelle osseuse peut décliner. La splénectomie nous paraît être la meilleure solution.

OBSERVATION LXV

P. Tope, âgée de 12 ans, fille de la précédente, est une enfant bien bâtie avec de solides poumons. A partir de 2 ans, elle souffrit de crises de vomissements qui duraient deux jours. Toujours plus pâle que jaune et la jaunisse n'a jamais chez elle dépassé l'état de subictère.

A 8 ans, elle fut atteinte d'une crise aiguë caractérisée d'abord par des vomissements, puis par de la pâleur progressive et de la faiblesse. A ce moment, la rate grosse, ferme, arrivait jusqu'à la crête iliaque.

Un certain degré de dilatation cardiaque se montra et un souffle systolique se fit entendre dans la région précordiale.

Une rémission intervint alors, mais trois semaines après la crise, la peau et les conjonctives étaient encore jaunes et le restèrent. En même temps, la pâleur était marquée ; la rate remplissait la portion gauche de l'abdomen, le foie n'était pas gros ; les ganglions lymphatiques n'étaient pas hypertrophiés.

L'hémolyse débutait à 0,60 pour être complète à 0,40.

Le chiffre de réticulocytes était de 6.6 %. Six mois plus tard, les réticulocytes étaient à 11 %.

Il y avait une microcytose évidente, ce qui est un des principaux caractères de la maladie.

Un peu plus tard, la réaction de Van den Bergh donnait le chiffre élevé de 5,5 unités.

Ainsi, la destruction du sang était marquée, l'effort de régénération très net. La seule numération des hématies n'aurait donné que de faux renseignements, une fausse impression de sécurité. Peu de temps après, la splénectomie fut pratiquée par Mr. Dunhill. En même temps, on préleva un échantillon de moelle osseuse tibiale. La guérison de la malade et celle du sang furent nettes.

En un mois, les réticulocytes ont disparu, la bilirubine était à 0,4 unités. La fragilité restait inchangée.

Le chiffre des globules rouges était de 5.8436.000.

« Cette polycythémie signifie que la splénectomie avait fait plus que nous ne lui demandions. » Il n'y avait d'ailleurs pas, physiologiquement parlant, de nécessité d'enlever la rate tout entière. Boer attire l'attention sur la polycythémie qui peut suivre la splénectomie. On aurait constaté un chiffre de 13.000.000 hématies.

Weinert se fait le défenseur d'une attitude plus conservatrice, par exemple la ligature des vaisseaux spléniques. Il rappela que le premier fait enregistré dans les annales de la chirurgie splénique fut la ligature de l'artère par Viard au XVI^e siècle. On doit toutefois se rappeler que la ligature est quelquefois plus difficile que la splénectomie. »

OBSERVATION LXVI

S. Tope. — Une attaque aiguë, semblable à celle qui tua presque P. Tope, fut fatale à cette petite fille âgée de 3 ans et demi en 1927. La santé de cette enfant avait toujours été excellente et elle n'avait jamais eu le moindre ictère.

L'affection débuta brusquement par des vomissements. La rate était palpable. La pâleur et les vomissements s'aggravèrent rapidement. La mort survint au bout de six jours.

Les tests sanguins manquent ici, mais la ressemblance entre ce cas et celui de sa sœur est suggestive. La présence de jaunisse chez la sœur et l'absence de jaunisse dans le présent cas s'accordent avec des faits connus, — la coexistence possible de crises hémolytiques et de jaunisse faible ou inexistante devant toujours être présente à l'esprit.

B. TOPE

Dates	Héma- ties	Formule	Hé- mogl.	In- dex	Petits lym- pho	Ré tuc- loct	VAN DEN BERGH		Cho- les- tér.	Fra- gilité	Remarques
							Dir.	Indir.			
12-8-27	4.200.000	7.100	64	0.76		13	0			0.6-0.5	Microcytose
4-3-28									107		BW = 0
23-3-28	4.900.000	11.840	65	0.65	22.5		0	1.5			
10-12-28	4.850.000	11.440	65	0.67	24.0						
21-5-30	4.360.000	4.000	72	0.83	16.8	3	0	2.0	107	0.5	
22-1-31	4.200.000	9.670	90	1.00	13.0	4.4	0	3.0		0.6-0.35	

OBSERVATION LXVII

B. Tope, âgée de 10 ans, n'a jamais eu de jaunisse, ni d'ailleurs aucune autre affection. Quoique pâle, elle est toujours vive et active. En 1927, elle a une rate qui atteint l'ombilic, une fragilité à 0,6, une réaction indirecte de Van den Bergh augmentée. Réticulocytes 13 %.

Peut-on douter ici de la nécessité d'une splénectomie quelque soit le bon état de santé apparent ?

Cette famille présente un exemple des remarquables variétés que l'on peut trouver dans les symptômes. La mère définitivement ictérique et anémique, travaille cependant beaucoup et sans difficulté apparente. P. Tope, plus anémique que jaune et qui fut cependant presque tué par une attaque d'anémie hémolytique aiguë, fut guéri par la splénectomie.

La plus jeune S. Tope, morte en pleine crise de spoliation globulaire, n'a presque pas eu de jaunisse. B. Tope, quoiqu'active, quoique n'ayant jamais été malade, a cependant une fragilité à 0,6, une réaction de Van den Bergh donnant un chiffre supérieur à la normale.

OBSERVATIONS LXVIII et LXIX

Les deux cas suivants, concernant I. S. et H. S., âgés respectivement de 12 et 19 ans, soulignent l'existence d'attaques d'anémie analogues aux précédentes, quoique moins graves. Elles sont, en effet, caractérisées par de l'insomnie, de la nervosité, de la pâleur et une faiblesse croissante. Tous ces signes s'exacerbaient par temps froid. Ces deux garçons ont un teint ictérique et des rates élargies.

Réaction de Van den Bergh : (ind.) chez I. S., 5 unités. — chez H.S. 2,5. Dans le sang : I.S. : 4.500.000 hématies. Index col. 0.84. Hémoglobine 78 %, — H. S. : 4.780.000 — 0,9 — 85 %.

Dans chacun des deux cas, la fragilité est voisine de la normale.

OBSERVATION LXX

E. H., âgée de 15 ans, illustre la description qu'a donnée Chauffard de ceux qui sont plus des ictériques que des malades. A part la jaunisse, elle a toutes les apparences d'une jeune fille saine. Mais une étude de son cas montre combien est instable le présent et combien périlleux l'avenir. L'hémolyse était prononcée et la réaction de

E. H.

Dates	Hé- ma- ties	Formule	Hé- mogl.	In- dex	Petits lym- pho	Ré- ticu- locyt.	VAN DEN BERGH		Cho- les- tér.	Fra- gilité	Remarques
							Dir.	Indir.			
13-5-30					24.5	14	0	10		0.55	Polychromato- philie Hcl libr. 0,07 % Anisocytose
20-5-30	2.780.000	4.120	56	1.01		14		5.5	157	0.62-0.44	
23-5-30	2.800.000	4.480	65	1.07	34	9					
26-5-30	3.500.000	5.240	70	1	35	14					
30-5-30	3.650.000	5.210	75	1	29						
2-6-30	3.800.000	5.200	75	1	35	5					d°
5-6-30	3.100.000	7.000	75	1.2	19.5						d°
11-6-30	3.900.000	5.400	75	0.95	35	5.4	0	5.0			
12-6-30 (1)											
13-6-30	3.700.000	3.240	75	1.0	8.5	5.4	0	5.0			
14-6-30											
16-6-30	3.700.000	11.920	70	0.9	27	1.4					
18-6-30	3.650.000	4.200	75	1	35.5	3.2	0	1.0			d°
23-6-30	4.000.000	5.600	80	1	27.5	0.6					
27-6-30	4.800.000	8.520	80	0.5	31.0	0.2	0	0.5		0.60-0.44	
5-7-30											
7-7-30	4.850.000	8.200	85	0.85	39.5	0.2					
24-10-30	4.400.000	5.480	85	0.9	37.5	0.6	0	0	160		

(1) Splénectomie et Cholecystectomie (Mr. A.S. Walton)

Van den Bergh donnait un chiffre considérable. La réaction médullaire n'était pas des plus fameuses avec 14 % de réticulocytes. L'Index colorimétrique était très élevé. Et même quand la cause de l'hémolyse fut levée, l'amélioration ne se montra pas tout de suite. Chez une telle malade, une crise d'hémolyse suraiguë aurait pu survenir « comme un voleur dans la nuit ». C'est une crise semblable qui faillit tuer P. Tope et qui tua réellement S. Tope. Après la splénectomie, la Bilirubinémie tomba, à la normale en très peu de jours. Il y eut aussi une amélioration de l'état général. Le chiffre des réticulocytes atteignit la normale en 19 jours. Mais les hématies furent longues à repartir puisque 4 mois après l'opération elles étaient encore à 4.400.000. Chez P. Tope, au contraire, elles étaient à 5.000.000 une semaine après l'opération et passaient à 6.000.000 trois semaines plus tard.

OBSERVATION LXXI

Le cas suivant pour illustrer le caractère familial : W. G., examiné en août 1924 âgé alors de 34 ans. Jusqu'à 22 ans, il était très bien. A l'occasion d'une crise intensément douloureuse de l'hypochondre gauche, on s'aperçut de l'existence d'une grosse rate qui atteignait l'ombilic. Il avait un teint subictérique. On posa le diagnostic d'anémie splénique ; la splénectomie fut refusée. Il se remit et continua pendant 8 ans de se bien porter puisqu'il garda son emploi. Au bout de ce temps, il fut à nouveau jaune, eut des urines foncées, mais pas de douleur. Pendant deux ans encore, il se porta assez bien ; puis il eut des urines légèrement colorées et cette fois souffrit de la partie élargie de sa rate.

Notez comme une simple opération a abaissé le nombre des hématies. A l'interrogatoire de W. G., il apparaît qu'il a eu de la jaunisse depuis son enfance. Ses frères et lui-même étaient jaunes à leur naissance.

W. G.

Dates	Héma- ties	Formule	Hé- mogl.	In- dex	Petits lym- pho	Ani- socy- tose	Poly- chro- mato- phil.	Fra- gilité	Remarques
13-6-22	3.000.000	9.600	60	1.0	19.0	+	+		
21-6-22	4.010.000	1.012	85	1.1	12.5				
24-6-22	4.100.000	7.880	80	0.98	22.5				
27-6-22	3.825.000	9.040	85	1.1	17.0				
28-6-22	4.500.000	7.200	85	0.94	10.5				
1-7-22	4.080.000	7.080	80	0.99	20.0				
3-7-22	3.160.000	10.280	85	1.3	20.5				
19-2-23	4.660.000	6.400	100	1.1	24.5				
18-12-23	3.900.000	9.880	80	1.0	15.0	+			
19-8-23	4.700.000	12.600	81	0.86	17.5	+	1.1		
17-11-26	4.800.000	9.840	78	0.81	4.0				
9-12-27 (1)									
10-12-27	3.050.000	8.800	55		23.0			0.50	
13- 6-22								0.60	
17-12-24								0.55	
17-11-26									Beaucoup d'urobilinogène dans l'urine.
14- 6-24									BW = 0

(1) Ouverture et drainage d'un abcès sur claviculaire gauche.

OBSERVATION LXXII

Mrs. Labourne fut admise à l'hôpital à l'âge de 53 ans avec de si sévères manifestations d'anémie que l'on crut sa vie très en danger : Pâleur, dyspnée, œdème des membres inférieurs. Il y avait un léger teint ictérique. Sa rate descendait au-dessous de l'ombilic. Le foie était à peine palpable. Il n'y avait pas d'adénopathies. Hématies : 2.000.000. Hémogl. : 26 %. Index color. 0,65. — Gl. Bl. 8.400, 3 Normoblastes, 2 Mégaloblastes sur 200 cellules. blanches. Poïkilocyt. Anisocyt. et Polychromatophilie. En plus, des basophiles ponctués. L'anisocytose était marquée et il y avait une augmentation du nombre des hématies les plus grandes. W. nég. Urée, 48 p. 10.000. Hémolyse à 0,75. V. den Bergh positive dir. et indir. Traces d'albuminurie. Pas de bile. La maladie commença trois mois avant l'examen pour se terminer 10 ans plus tard par la mort. Pendant 18 ans de sa vie antérieure, la malade avait mené une vie assez active et sans gêne si l'on en excepte des crises de douleurs abdominales. Ces crises avec les vomissements qui les accompagnaient étaient sans doute dues à des concrétions biliaires intravésiculaires. Elle a eu des enfants et elle a toujours fait son travail domestique et l'enquête a montré que dans sa jeunesse elle avait une sœur qui était aussi jaune. Mais pendant que la jaunisse de cette dernière persiste, celle de notre malade disparaît. En l'année 1890, à l'âge de 17 ans, Mrs Labourne eut des crises d'anémie avec dyspnée, pâleur, œdème des membres inférieurs. Son cœur était normal. Sa rate et son foie étaient élargis, 1.400.000 hémat. Un an ou deux après, une attaque de douleurs abdominales. En 1909, la malade fut hospitalisée avec de la fièvre, des frissons, de la jaunisse. A ce moment, elle était très pâle. La rate s'étend jusqu'à la fosse iliaque. Les hématies étaient au nombre de 800.000. Nombreux normo- et mégaloblastes. On diagnostiqua une anémie pernicieuse, mais après peu de temps, elle se sentit bien et retourna chez elle. Elle fut très bien pendant 20 ans puis vint l'attaque fatale d'anémie hémolytique.

OBSERVATION LXXIII

Mrs P., âgée de 55 ans, est la sœur de Mipe Labourne. Toujours jaune dans sa jeunesse, mais jamais bien profondément. A l'âge de 30 ans, elle eut des douleurs dans la partie gauche de l'abdomen, accusées par la position debout. Elle était également sujette à des crises de dyspnée, pâleur et fatigue.

Chez elle : Hématies, 2.000.000. G. Bl. : 9.250. Hémogl. 32 %. Index, 0,55. Un normoblaste pour 200 cellules. Poikilo- et anisocytose. Wass. négatif. C'est là une image sanguine bien curieuse pour une femme qui mène une vie ordinaire.

Mrs. Labourne eut dans sa jeunesse de la jaunisse acholurique. Elle eut probablement dès ce moment un faible taux de globules rouges, dû à l'hémolyse. Un équilibre équitable ne fut maintenu que grâce à l'existence d'une réaction médullaire appréciable. A 17 ans, épuisement de la moelle et la malade souffrit pendant 3 ans avant de regagner cet équilibre. En 1909, à 36 ans, on pensa à une anémie pernicieuse. Puis vint une période de relative tranquillité, de 18 ans, suivie de cette attaque d'anémie aiguë qui tua la malade.

A noter le changement des caractères cliniques. La prédominance appartient une fois à la jaunisse, une fois à l'anémie. Sa sœur, Mrs. P., ayant à combattre une anémie moins accusée et une hémolyse moins grande, put continuer ses travaux. Mais une fin semblable l'attend probablement.

OBSERVATION LXXIV

Mrs. Ford, âgée de 60 ans, est une vieille dame dont le père, la sœur, le petit-fils ont eu un ictère hémolytique. Elle illustre le cas d'association fréquente de cholécystite et d'angiocholite. Ici, à cause de la sévérité des symptômes, et de l'âge, la rate et la vésicule ne pouvaient être opérées en même temps.

Dans sa jeunesse, cette malade avait une hémolyse de faible degré et une anémie secondaire à cette hémolyse, car sa rate était dès ce moment élargie. Plus tard, le tableau de jaunisse s'altéra et simula celui d'une cholecystite. A l'âge de 51 ans, on lui fit un drainage des voies biliaires et une ablation de plusieurs calculs. Les douleurs disparurent, mais la jaunisse persista. Il est évident que l'on eut tort à ce moment de ne point enlever une rate si grosse. Plus tard, à l'âge de 65 ans, l'anémie hémolytique fit son apparition sous forme de faiblesse, de palpitations, 3.384.000 hémat. et une Frag. à 0,6. V. d. Bergh dir. nég. et indir. pos. Et pas de bilirubine dans les urines. Un an plus tard, la jaunisse augmenta et la réaction de Van den Bergh devint positive (dir.). Le pigment apparut dans l'urine. A ce moment, hémat. : 3.050.000 et 0,6 % de réticulocytes. Il n'y avait donc qu'une très légère réaction de la part de la moelle. Finalement, on récidiva d'opérer l'angiocholite, ce qui fut fait, mais on fit auparavant une transfusion. Il s'ensuivit une augmentation sérieuse de l'ictère et la mort survint. Cette malade se serait passée de transfusion, car toujours celle-ci augmente la jaunisse comme le montre le cas ci-dessous :

OBSERVATION LXXV

Mrs. Bass, âgée de 44 ans, entre à l'hôpital le 11 janvier 1928. Avec une histoire douteuse de jaunisse dans les premiers âges de la vie, à 13 ans, cette malade avait été traitée pour chlorose. Elle a eu 14 enfants dont 4 moururent très tôt après leur naissance. Sa dernière et fatale maladie à l'âge de 44 ans, dura six mois et fut caractérisée par de l'anémie, de l'ictère, de l'inappétence et une grosse diminution de poids. La rate atteignait l'ombilic. Le foie était juste palpable. Les poumons intacts. Au cœur un souffle systolique de la base. Pression 140/74. De petites hémorragies du fond d'œil à droite. Nuage d'albumine dans les urines. Présence d'urobiline. Radio des os : normale. Pendant les seize derniers jours de sa vie, la malade reçut trois transfusions (350 cc., 600 cc. et 500 cc.)

Mrs BASS

Dates	Héma- ties	Formule, mogl.	Hé-	In- dex	Petits lym- pho	Ré- ticu- lo- cyt.	Remarques
11-1-28	1.600.000	8.000	33	1.03	31.0	30.0	
17-1-28	1.600.000	9.000	34	1.06	20.5	43.4	
23-1-28	1.600.000	8.560	32	1.0	27.5	65.2	
4-2-28	1.400.000	9.360	28	1.0	29.0		
26-2-28	2.000.000	10.400	40	1.0	31.0	51.4	
5-3-28	1.600.000		35				
8-3-28	1.900.000	11.400	39	1.02	9.0	48.5	
11-1-28	: 33 normoblastes sur 200 cellules blanches.						Poikilocytose, Polychromatophilie très marquées, Anisocytose,
4-2-28	: 78 norm., 8 mégalobl., 5 microcytes sur 200 cell. bl.						
26-2-28	: 14 normobl., 4 mégalobl., 5 microcyt. sur 200 cell. bl.						
8-3-28	: 41 normobl., 16 mégalobl., 5 microcytes sur 200 cell. bl.						
18-1-28	: V. d. BERGH négativ. dir., indir. positive.						
14-2-28	: réaction biphasique, forte après transfusion.						
5-3-28	: réaction biphasique, 4 unités 8.						
	: Frag. : 0,82. BW = 0. Cholestérine : 257 mmgr.						
	Repas d'péevue; absence d'Hel. libre Acidité totale : 0,22						

Elle appartenait au groupe sanguin N° 2. Chaque transfusion fut suivie par de la fièvre à 40°. F. des vomissements, de la diarrhée, et de la jaunisse accrue. Vers la fin, l'anurie s'installa et deux jours avant la mort, la malade n'émit que trois onces d'urine. Baker et Dodds ont montré que cette anurie est due au blocage du rein par le pigment d'hématine acide. Voici donc un second cas qui appelle la réflexion sur l'administration de la transfusion. Notez que le tableau clinique est ici à peu près le même que dans l'anémie pernicieuse.

OBSERVATION LXXVI

P. Phil., à l'âge de 14 ans, était une enfant pâle, malade, avec un teint jaune citron et une grosse rate. Caractéristiques sanguines : Hématies : 1.396.850. Hémogl. : 15 %. Ind. Col. 0,96. Gl. Bl. : 6.000. Plus d'une fois, elle eut des crises d'hémolyse. Aujourd'hui, avec de tels résultats, la rate serait enlevée. Cette jeune femme conserva la sienne jusqu'à 29 ans. A cet âge, elle se maria et eut deux enfants. Elle eut de la chance, si l'on en croit son histoire familiale que le délai apporté à la splénectomie ne lui ait pas été plus préjudiciable : un de ses frères mourut à un an par une maladie de la rate — la rate était très grosse à la nécropsie. Un autre frère, âgé de 5 ans, fut admis à l'hôpital Evelina pour anémie profonde. La mère est en bonne santé. Un oncle et une tante maternels ont subi la splénectomie. Un des enfants de la malade est jaune.

La malade elle-même n'a pas repris une formule normale après la splénectomie. Le 19-11-1923, peu de mois après son opération, elle avait 3.750.000 hématies. 80 % d'hémoglobine.

OBSERVATION LXXVII

Wells fit sa première splénectomie en 1865 ; ses deux suivantes en 1868 et 1875 ; elles furent toutes désastreuses.

Sa quatrième fut pratiquée sur Mme Fordal quand elle avait 27 ans.

Celle-ci, depuis l'âge de 9 ans, était affectée par de fréquentes attaques de jaunisse. Quand elle eut 14 ans, sa mère fut alarmée parce qu'elle devenait très large de front. A 25 ans, on découvrit une grosse tumeur abdominale qui dépassait le milieu de l'abdomen. On pensa à une tumeur fibreuse, et, après deux ans d'observation on décida, devant les attaques répétées de jaunisse, de faire la splénectomie, qui fut faite trois ans avant la description par Minkowski de la jaunisse acholurique. A l'ouverture de l'abdomen après évacuation de trois pintes de liquide, on tomba sur une grosse rate très libre qu'on enleva. Elle pesait 11 livres et 5 onces. Guérison définitive. Deux réflexions et conclusions se présentent à nous.

1. Le courage de l'opérateur qui n'hésita pas à tenter, après 3 tentatives fâcheuses, une quatrième opération.

2. Dans quelle mesure les risques de septicité sont combattus par l'habileté opératoire.

Près de 40 ans ont passé et la malade est encore en très bonne santé. La fragilité a chez elle encore augmenté. Son seul fils a eu un ictère dans sa première enfance et un ictère par rétention à l'âge de 14 ans. Sur lui, James Sherren pratiqua deux opérations : drainage de la vésicule et splénectomie. Après l'intervention, la fragilité augmenta et est encore au même taux de 0,95. Guérison complète. Le malade a fait la guerre. L'étude de cette affection illustre les conceptions de deux grands esprits du dernier siècle : Wirchow (biligénie extra hépatique) et S. Wells.

OBSERVATION LXXVIII

(LUCCI et MUCCI)

P. Renzo, 18 ans, bûcheron, de Spellamberto (Modène).

Parents et ascendants en bonne santé, sauf père mort (blessures à la guerre). Ses oncles et ses deux seuls frères se portent bien.

Né à terme. Elevé au sein. Eruptions banales de la jeu-

nesse. En bonne santé jusqu'à 8 ans. Au moment : diminution des forces, — anorexie accentuée — et surtout *pâleur* importante de la peau et des muqueuses avec teinte subictérique diffuse. En même temps : urines plus foncées et selles normales. En plus, douleurs transfixiantes de l'hypochondre gauche. Ni constipation, ni fièvre.

Visité par le médecin de son village, il fut trouvé porteur d'une notable tumeur de la rate : divers médicaments furent ordonnés sans résultats. Depuis lors, la maladie a regressé avec améliorations de plusieurs mois durant lesquels une activité normale qui était possible fut brusquement interrompue pendant un mois au plus par la réapparition des symptômes cités plus haut.

Le médecin nota toujours une splénomégalie croissante. Hospitalisé en chirurgie le 12 septembre.

Après quelques jours, il fut envoyé à notre institut pour les recherches nécessaires :

Examen objectif. — Etat de déficience et de maigreur. Fonte des masses musculaires. Certain degré d'infantilisme : petit squelette. Peau fine. Imberbe. Organes génitaux faiblement développés homologues de ceux d'un enfant de 12 ans.

Pâleur notable avec teinte ictérique, surtout sur le tronc et le visage. Ni taches, ni œdèmes.

Appareils lympho-glandulaires, respiratoires, circulatoires : rien à signaler.

L'abdomen : augmenté et plus saillant dans l'hypochondre g. Pas de circulation collatérale ni marbrure.

Palpation indolore : sensation de résistance diffuse.

Percussion : sonorité normale.

Foie : va de sixième côte à deux doigts au-dessous rebord costal. Indolore et lisse.

La rate hypertrophiée : pôle inférieur à 4 doigts du rebord costal gauche, lisse, dure, indolore et très mobile aux inspirations.

En hauteur, la limite de l'organe arrivait au bord inférieur de la sixième côte gauche sur la ligne axillaire antérieure au bord inférieur de la septième côte sur ligne axil-

laire moyenne, à la huitième sur l'axillaire postérieure. Diamètre oblique, 21 cm., transverse 16 c.

Examen hématologique : Hb. : 60, G. R. : 3.000.000. V. G. 1 : G. B. : 7.500. Pol. neutr. 67, bas., 0, éos., 7.

Lympho., 23. Mono., 3.

A l'examen au May-Grünwald-Giemsa. — Microcytose hyperchrome (microciti a palla). On avait l'impression d'une microcytose marquée avec hyperchromie évidente. Rares hématies nucléées. Nombreuses hématies granulo-filamenteuses mises en évidence au crésyl azur. Rien sur la série blanche.

Résistance globulaire : d'après Viola : Initiale à 0,90 %. Méd. 0,48. Totale, 0,42. Hémoglobine : Urobil. : mmgr. 204 en 24 heures sur 1.000 cm³.

Stercobiline : 6.250 (250 gr. selles en 24 heures). *Bilirubinémie* (H. V. den Bergh). Réaction indirecte : 1/40.000

Wassermann : nég.

Urine : normales, sauf urobiline en traces.

Ces données et les examens et l'anamnèse plaident en faveur du diagnostic d'ictère hémolytique primitif. Les remarques concernent l'intensité des signes.

Ainsi, la résistance globulaire si fortement diminuée dans une solution *légèrement hypertonique* constitue un fait exceptionnel. Plus remarquable, la microcytose 48 % hématies inférieures à 5 μ . 43 % égales à peu près à 7 μ ; seulement très peu arrivaient à 8 μ .

Ainsi, les caractères, mis en évidence par Naegeli se retrouvaient : petitesse anormale évidente des hématies avec formations spéciales (à palla) à manteau, avec hématies de valeur globulaire et de teneur hémoglobinique voisines de la normale.

Ne discutons pas la signification de ces faits et passons aux examens hématologiques des consanguins.

Aucun de ceux-ci n'a d'ictère ni de tumeur de la rate, ni si l'on en excepte le petit frère du malade de signes évidents d'anémie.

Au contraire, les examens ont été décisifs à ce sujet :

Grand-père paternel : Paradisi Arcangelo H₁ 50, H₂ 42 H₃ 36.

Grand'mère paternelle : Benassi Laura : H_1 52, H_2 46
 H_3 42.

Oncles paternels :

Luigi : H_1 46, H_2 42, H_3 38.

Gaetano : H_1 46, H_2 42, H_3 40.

Fortuna : H_1 46, H_2 44, H_3 44.

Elisa : H_1 48, H_2 44, H_3 40.

Grand-père maternel : Baraldi Giuseppe : H_1 44, H_2 38,
 H_3 36.

Grand'mère maternelle : Zanichelli Augusta : H_1 50,
 H_2 38, H_3 34.

Oncles maternels : Severino : H_1 42, H_2 38, H_3 34.

Secondo : H_1 48, H_2 42, H_3 40.

Filomena : H_1 40, H_2 42, H_3 38.

Fernanda : H_1 44, H_2 38, H_3 36.

Famille du malade : Mère : H_1 48, H_2 44, H_3 40.

Frères : Evaristo : H_1 48, H_2 42, H_3 40.

Attilio : H_1 46, H_2 42, H_3 38.

Splénectomie : Profitant d'une trêve de la déglobulisation, et d'une phase de bon état général du patient, l'opération (Doc. Mucci) fut pratiquée le 14 octobre. Splénectomie au moyen d'une laparotomie parallèle à l'arcade costale gauche par laquelle on put au moyen de délicates manœuvres extraire la rate en évitant soigneusement tout tiraillement du pédicule. Aisément, on sépare la rate de ses connexions diaphragmatiques, coliques et pancréatiques. Le pédicule est alors sectionné de façon fragmentaire en plusieurs fois.

L'organe enlevé garda sa coloration normale rouge intense, il présentait une gaine de périssplénite sur la face latérale et pesait 910 gr. complètement vidé de son sang. Macroscopiquement, les vaisseaux étaient intacts. L'examen histologique n'a rien mis en évidence qui ne soit ce qu'on a l'habitude de trouver en pareil cas.

Les suites furent très régulières. Le soir, temp. à $38^{\circ}2$. Le second jour, $38^{\circ}4$ et le soir du 5^e jour à $38^{\circ}2$.

Le dosage d'urobiline pratiqué les premiers jours a donné des valeurs d'à peu près 200 mgr. par 24 heures.

Le dixième jour, le patient souffrit d'angine et de température à $38^{\circ}2$. Il est atteint de pharyngo-amygdalite. Les nuits des 25 et 26 octobre, il souffre d'intenses douleurs

de l'hypochondre droit avec vomissements, facies anxieux et 38°8. Tuméfaction piriforme visible palpable recouverte de peau normale, presque immobile à l'inspiration, douloureuse à l'expiration, très douloureuse à la palpation qui la révèle lisse, uniformément. Il s'agit évidemment de la vésicule tendue par l'oblitération de ses voies efférentes.

En même temps que cette complication hépatobiliaire, l'ictère qui avait diminué s'accroît. Les fèces se maintiennent de couleur normale et les urines contiennent des traces de pigments biliaires. La température, après être montée à 39°, redescend le 31 octobre. Depuis la tumeur, cholécystique revint à la normale et finalement en 3 semaines, il ne reste plus de ces phénomènes qu'une légère douleur à la palpation.

Le 10 novembre, il ne restait même pas de l'ictère des conjonctives.

Examen du sang : Hb : 85. G. R. : 4.040.000. G. B. : 7.500. VG. 1.06.

A l'examen de lames colorées au May-Grünwald-Giemsa, aucune atteinte de la série blanche. Série rouge : anisomicrocytose. Pas d'hématies nucléées. R. G. Initi. 0,85 %. Méd. 0,46. Tot. 40.

Urobiline : 40 mgr. par 24 heures. Stercobiline, 1/750 (2 kg. 430 gr. de fèces en 24 heures).

Bilirubine : H. Van den Vergh : 1/200.000.

Pendant les deux mois qui suivirent, amélioration notable de l'état général. Augmentation de 3 kgs. Disparition de la plus petite trace d'ictère. Le sujet manifeste un grand bien-être. Une sensation de regain de forces. Il a envie de travailler.

Objectivement, le foie est sans changement de dimensions.

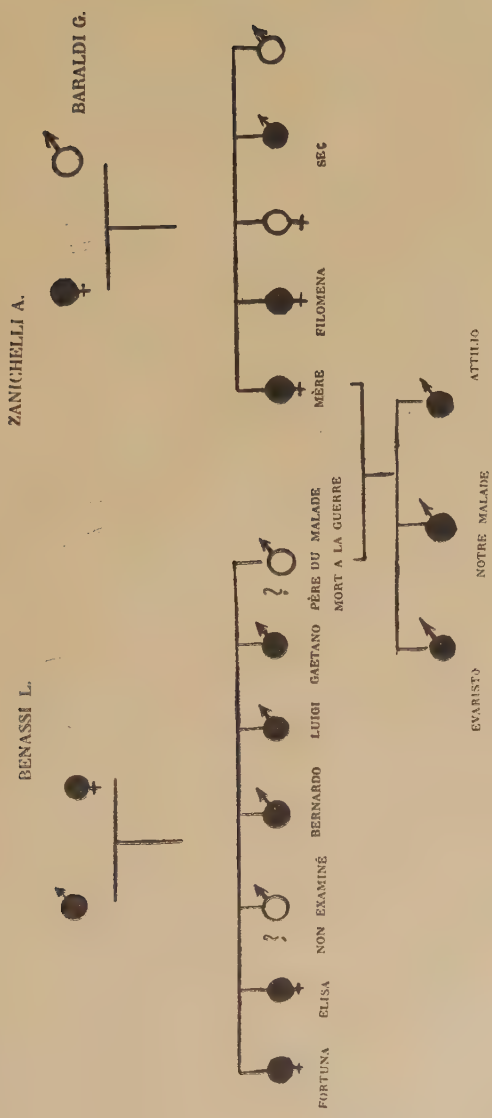
Sang : Hb 82. G. R. 4.080.000, VG 1,02. GB : 7.050.

Anisomicrocytose diminuée .

R. G. : 1. 0,85. M. : 0,44. T. : 40.

Urobiline : 43 mgr. par 24 heures. Stercobiline 1/1.500 (fèces, 2 kg. 420 par 24 h.). Bilirubinémie, H. Van den Bergh : 1/100.000, indirecte.

Il est renvoyé chez lui et revient amélioré d'une façon



surprenante. Il a pris 20 kgs. Sa peau est rose. Il y a un évident progrès de son développement général et de la croissance des organes génitaux externes.

Les caractères sexuels secondaires sont bien développés.

Sang : Hb 90, GR 4.800.000. V.G., 0,94. GB 6.000, RG, 0,85, 0,46, 042.

Le succès obtenu par l'opération dans ce cas est des plus manifestes, car sont rentrés dans l'ordre les signes d'hémolyse pathologique, les signes d'anémie et *ceux, d'infantilisme et d'hypogénitalisme*.

L'interprétation de ce dernier phénomène n'est pas des plus simples. Est-il dû à la suppression de l'hyperactivité inhibitrice de la rate sur le développement sexuel ? Le problème est intéressant mais trop ardu pour être résolu avec fruit par une seule observation.

REMARQUES.

I. Voici un remarquable exemple du caractère familial : deux familles, la famille Paradisi et la famille Beraldi *sans aucun lien de parenté* s'unissent par mariage.

Le fait remarquable est que les deux conjoints de génération 1 des Paradisi sont atteints de la diathèse hémolytique, « *et il est admis que lorsque les deux géniteurs ont une tare dominante, ici Ictère hémolytique (Meulengracht), et qu'ils sont homozygotes pour ce caractère, cette tare passe chez tous les enfants.* » (Lucci et Mucci).

Des 7 enfants de la génération 2, 6 sont sûrement atteints de diathèse hémolytique. Donc, on peut admettre que le septième qui est mort à la guerre et qui est justement le père du malade observé, avait, lui aussi, un tempérament hémolytique. Son épouse, aînée des cinq enfants de la famille Baral-

di, tient de sa mère un tempérament hémolytique. Dans cette union, se vérifie encore la loi d'hérédité que nous citions tout à l'heure, et les trois enfants de la génération 3 sont atteints de diahèse hémolytique.

II. De ces 3 frères, un seul a vraiment la maladie : *Ictère par hémolyse*, et cela justifie l'assertion de Lucci et Mucci que « l'ictérique constitutionnel » deviendrait tel après avoir été atteint de simple « diathèse hémolytique ; au contraire, beaucoup de « malades atteints de diathèse garderaient jusqu'à « la mort leur maladie à l'état de latence clinique. « Il n'est pas vain de penser que l'héritier des « caractères hématologico-biologiques de la diathèse n'est pas l'héritier obligé de la maladie « constituée ».

Cette diathèse peut se transformer en maladie sous l'influence d'un facteur pathologique intercurrent : variole (Micheli), typhoïde (Micheli), paratyphoïde, dysenterie (Lewin), fièvre de Malte (Piccirella).

On peut être tenté alors de croire à un ictère acquis, et il n'est pas vain de penser que nombre d'ictères par hémolyse décrits comme acquis n'ont été en réalité que des transformations acquises d'une prédisposition congénitale. (« Ictériques en puissance » de Ceconi.)

OBSERVATION LXXIX

(FRUGONI)

Histoire clinique. — Fad. Narcisso, âgé de 19 ans, de Tarcinto. Entre à l'hôpital le 23-1-9. Son grand-père paternel est mort à 86 ans de marasme sénile. Sa grand'mère a 36 ans. Son père est vivant et a toujours été sain. Sa mère est vivante et compte 12 grossesses.

Six frères sont morts en bas âge, de maladies de nature indéterminée. Deux de ses frères sont vivants et en bonne santé ; trois sœurs sont en bonne santé. Tous ont un développement physique normal et n'ont jamais souffert de troubles comparables à ceux de notre malade, ni de maladies particulières.

Notre malade naquit à terme d'un accouchement normal. L'enfance et la puberté se sont déroulées presque normalement, si l'on excepte l'ébauche d'une insuffisance de développement dans les premiers jours de la vie et une certaine gracilité. Il a fréquenté l'école jusqu'à l'âge de dix ans et s'est ensuite occupé du travail des champs. Il ne fut jamais soumis aux privations d'aucune sorte et fut toujours un mangeur modéré. Il ne fume et ne boit que très peu. Il ne connaît pas d'envies sexuelles et n'a jamais eu d'érections. Il n'a pas d'éjaculations spontanées ni provoquées.

Il a souffert dans l'enfance de varicelle, puis rien d'autre à signaler. Il a toujours été pâle et vers l'âge de quatre ans, il a présenté des périodes pendant lesquelles son anémie était plus marquée, pendant lesquelles sa peau et ses conjonctives étaient subictériques.

Et cela sans aucun trouble subjectif, sinon un peu de lassitude.

Il y a 8 ans, il se fit visiter pour la première fois par un médecin de son village, qui lui avait trouvé, outre l'anémie, une augmentation du volume de la rate et lui avait conseillé de l'héliothérapie à la mer. C'est ce qu'il a fait pendant trois étés consécutifs, mais sans résultat. En dehors de ces périodes, il put toujours reprendre son

travail. Depuis ces dernières années, il est sujet à de fréquentes épistaxis.

En septembre de l'année écoulée, durant une de ses crises de forte anémie avec ictère, il entra dans le service de médecine du Professeur Varisco à l'hôpital d'Udine. Il y demeura pendant 20 jours et après examen du cas il fut soumis à une série d'applications de rayons Roentgen sur la région de la rate. Retirant du traitement une amélioration notable, il continua pendant vingt jours à domicile la thérapeutique hépatique s'imposant tous les vingt jours une séance de Roentgen-thérapie. Depuis, son état général est constamment bon et les épistaxis ont disparu.

Le développement physique a toujours été déficient, mais n'a présenté depuis sa naissance aucune variation ou oscillation.

N'a jamais eu les fièvres ; ne tousse pas. A l'occasion de petits traumatismes, ses pertes de sang n'ont jamais été très abondantes. Il n'a jamais eu de prurit cutané. Il n'a jamais eu ni ictère intense, ni urines foncées, ni coloration foncée des matières, ni douleurs dans la région splénique ou dans la région hépatique. Il nie tout antécédent rhumatismal. Il vient à nous, grâce à la courtoisie du Professeur Varisco que nous remercions grandement.

Examen. — Il est habituellement euphorique et l'esprit lucide plus en rapport avec son âge réel qu'avec son apparence fragile. La seule note psychique infantile est son extrême émotivité. Les os sont petits et légèrement déformés par la grande longueur du tronc. Ses membres sont effilés avec un léger degré de valgus dans les membres inférieurs. Ses mains sont maigres avec une peau ridée presque sénile. Son facies et sa voix sont de type infantile. Ses testicules sont petits en rapport avec son pénis.

La peau est atrophiée et lisse, privée de poils aux aisselles au pubis et au-dessus des lèvres qui sont décolorées. Ses pommettes présentent des varicosités. Au niveau du système lymphatique on note un léger degré de micro-polyadénopathie latéro-cervicale bilatérale et bi-axillaire.

Pouls, 70, rythmé, mou, cependant ample.

Pression, 115-70.

Respiration de fréquence normale de type costo-abdominal.

Au niveau de la tête, on note le développement marqué du maxillaire supérieur qui surplombe la mandibule. De la sorte, les mâchoires ne se font pas vis-à-vis. Elles sont distantes l'une de l'autre de 1 cm. Le palais est dur, très incurvé, ogival. Pour le nez et la bouche, voir les examens spéciaux.

Le cou est gracile avec pulsations artérielles très évidentes.

Les thyroïdes ne sont pas palpables. La gorge est petite, efféminée, le cartilage thyroïde ne saille pas.

L'examen du thorax est négatif.

Le cœur. Aucun trouble subjectif après un effort de moyenne intensité. Pas de voussure précordiale. La pointe se délimite à la palpation entre la ligne hemi-claviculaire et la ligne axillaire antérieure. La limite droite du cœur est médiosternale. La limite supérieure est représentée par un cercle de 3 cm. sur la troisième côte. A l'auscultation, un bruit de souffle en jet de vapeur qui irradie à l'aisselle et moins vers la base. Le deuxième bruit est un peu accentué.

Abdomen. — Légère voussure de la moitié supérieure avec un reticulum veineux superficiel plutôt marqué et une pigmentation de la peau. Aucun signe d'épanchement. Le foie arrive en haut de la troisième côte. En bas, il descend à deux doigts au-dessous des fausses côtes. Son bord inférieur est mince, dur, régulier, indolent. La vésicule biliaire n'est pas palpable. La rate est notablement augmentée de volume. En haut, elle arrive au sixième espace. En avant, au niveau de l'ombilic à 2 cm. de la ligne médiane. Elle atteint la crête iliaque. Elle est assez mobile, à contours réguliers, à bords pas trop épaissis. Sa surface est régulière. Ses incisures ne sont pas perceptibles. Sa consistance n'est pas augmentée.

Le reste de l'examen objectif ne présente rien de particulier.

Examens spéciaux. — Nez : Hypertrophie des cornets inférieurs avec dégénération des moyens. Muqueuse d'aspect sub-œdémateux et pâle. Aucune lésion ulcérationnelle. Bouche : Hypertrophie irrégulière des amygdales avec muqueuse sub-œdémateuse. Rhino-pharynx : pâleur diffuse.

Radiogr. du thorax. — Champs respiratoires de moyenne transparence. Ombres hilaires peu densifiées. Cœur oblique sur son axe avec augmentation du diamètre ventriculaire gauche. Le profil auriculaire et ventriculaire droite sont un peu accentués.

Radiogr. du crâne : Thèque crânienne d'aspect normal. Selle turcique petite ovalaire à contours irréguliers. Apophyses clinoides saillantes. Lame quadrilatère anormale. Pas de déformations au niveau du sinus sphénoïdal. Sinus frontaux amples et transparents.

Radiogr. des membres : la ligne méta-épiphysaire de l'épaule est constituée par une légère bande de tissu osseux densifié. Dans l'articulation médiocarp. ,au contraire, on relève des processus de densification moins accusés. La ligne épiphysaire est peu homogène.

Sang : HB, 45, G. R., 2.600.000. V. Gl. 0,87. Gl. Bl. 9.300. Neutr., 80, Eos. 1. Bas. 0. Monos 2. Grands Lympo. 2. Pet. 11. Erythrocytes, 4. Formes granulo-filamenteuses, 10 %. Anisocytose et microcytose en proportions variables.

Cuti-réactioi à la tuberculine, négative.

Wass. : nég.

Epreuve du lacet, positive. Temps de saignement, 7 m. T. de coag., 15 m.

Serum jaune d'or. Rétraction du caillot, normale.

Plaquettes, 100.000. Pas d'auto-agglutination.

Résist. glob. Minima, 78, Maxima, 50.

Electro-cardiogr. : Rythmes atrial et ventric. normaux. Pas d'extra-systoles. Equilibre des deux ventric. L'onde P est quelquefois haute, aiguë et quelquefois bifide, phénomène fréquent dans les lésions mitrales. Distance PR normale alors qu'elle est allongée dans les troubles mitraux.

L'histoire du malade que je vous présente aujourd'hui est, comme vous l'avez entendu, très simple. Il s'agit d'un jeune homme de 19 ans, de famille saine et ayant vécu dans une ambiance normale. Il n'accuse qu'une légère discordance entre son développement physique et son âge réel. Il a été parfois un peu jaune avec des crises de grosse anémies et il est porteur d'un hypertrophie splénique marquée. L'examen objectif vous propose trois sortes de faits. Les conditions morphologiques, — l'aspect de son cœur, — et enfin les anomalies au niveau de son cœur et de sa

rate. En outre, vous avez constaté que les proportions de son corps sont en rapport avec l'aspect de son visage qui est celui d'un jeune homme de 13 ans ; de même pour les caractères sexuels secondaires. Enfin, la couleur légèrement jaune de sa peau, de ses muqueuses.

En examinant certains faits morphologiques, nous pouvons relever le développement incomplet de sa mandibule. Les arcades dentaires ne viennent pas en concordance. Le palais est haut. Il est ogival. Le reste du squelette est presque normal. Il a les mains d'un vieux, mais fluettes et bien proportionnées. Les jambes sont plutôt longues, élancées avec un léger degré de valgus. Notons l'absence, à la radio, des cartilages de conjugaison. La selle turcique est petite en valeur absolue, mais normale en comparaison avec le volume du crâne. Ce n'est certes pas la petite selle que l'on a l'habitude d'observer dans les cas d'infantilisme hypophysaire. Son cœur est long et un peu large. Ce souffle en jet de vapeur qui siège à la pointe et se propage à l'aisselle est certainement un souffle d'insuffisance mitrale. Mais si la nature de la cardiopathie est ici évidente, son origine nous échappe. Nous pouvons difficilement admettre un vice congénital. Mais beaucoup de cardiopathies sont ainsi diagnostiquées sans que soit positive la recherche d'une étiologie et combien de poussées rhumatismales passent, d'autre part, inaperçues !

Ne demandons donc pas à l'anamnèse un diagnostic.

Chez lui la présence d'une insuffisance génitale et d'un tableau d'hypo-involution sont évidents. Il ne s'agit donc pas d'une microsomie essentielle, c'est-à-dire d'une réduction harmonique de toutes les parties du corps.

On distingue deux grandes classes d'infantilisme : le type Brissaud et le type Lorain. Dans le premier, la stature est petite, les membres sont courts et longs, les mains trappues et l'individu présente tous les caractères de l'enfant. L'intelligence est infantile, le regard est court. La face est courte, les lèvres tuméfiées et charnues. Elles sont glabres, ainsi que le menton. La tête est grande, disproportionnée avec la stature, le cou est épais, les cheveux fins. Les sourcils sont légers, le ventre est gros, proéminent. Le tissu adipeux est très développé, les organes génitaux rudimentaires. L'ossification est retardée avec persistan-

ce des cartilages épiphysaires. Le métabolisme basal est diminué.

Dans le type Lorain, on a au contraire une figure fluette, des membres élancés, un squelette mince et fin, des extrémités fines. Le torse est petit, le sternum et le bassin sont infantiles, les épiphyses normalement soudées. Le tissu adipeux est mince, le cou est long, le ventre est plat, les organes génitaux atrophiés avec caractères sexuels secondaires peu marqués. Les dimensions somatiques sont réduites, mais leurs rapports réciproques sont conservés.

L'un et l'autre type ont des caractères communs mais aussi des caractères opposés. Dans le type Lorain, la soudure des épiphyses est précoce, tandis qu'elle est tardive dans le type Brissaud qui nous donne le type anthropologique de l'enfant ; celui de Lorain celui de l'adulte, ou plutôt de l'adolescence. Nous reconnaissons chez notre malade tous les caractères du type Lorain.

REMARQUES.

Deux faits seulement distinguent cette observation du type classique de l'ictère hémolytique :

1. l'Infantilisme type Lorain.
2. le Syndrome hémogénique.

1. L'Infantilisme a été cité par Gännslen au nombre des stigmates de la diathèse hémolytique. Il s'agit là d'un bel exemple du type Lorain qui montre bien que l'on recherche les tares constitutionnelles au niveau de tous les organes, et à travers toutes les viciations de fonctions.

2. Le Syndrome hémogénique est net :

La plaquettopénie peut se comprendre soit comme l'expression d'une plaquettolyse splénique, soit comme le résultat de l'influence empêchante sur la génération médullaire des globulins (Wright).

OBSERVATIONS. LXXX et LXXXI
(MUSANTE)

SPLENOMÉGALIE HÉMOLYTIQUE PRIMITIVE AVEC ANÉMIE PERNICIOSIFORME ET SPLÉNOMÉGALIE HÉMOLYTIQUE SYMPTOMATIQUE.

S. G., 28 ans, cordonnier, région de la Calabre.

Antécédents familiaux. — Père 65 ans. Jouit d'une bonne santé. Buvreur modéré. La mère a une bonne santé; a eu 4 grossesses à terme. La première grossesse : un enfant mort pendant l'accouchement.

Le malade a un frère adulte et une jeune sœur encore enfant qui, d'après ses dires, a une bonne santé et ne présente aucun symptôme de l'affection dont il souffre.

Antécédents personnels : A l'âge de 4 ans, à la suite de l'agression d'un bétail en furie qui le jeta à terre, il fut atteint d'un ictère léger sans élévation thermique ni phénomène douloureux. Aucun autre souvenir des débuts de sa maladie. Depuis ce moment, la coloration jaune pâle de la peau ne l'a plus abandonné. Depuis ce début de la maladie, le malade se souvient d'avoir eu des épistaxis répétées qui, peu à peu, avec le temps, disparurent sans qu'aucun soin n'ait été nécessaire.

A l'âge de 9 ans, il entra à la Clinique médicale de Rome, où il resta 2 mois environ.

Il y fut soumis à une thérapeutique dont il ne se souvient pas. Il sortit bien amélioré. Cette amélioration fut transitoire, puisqu'il retourna au pays, presque aussi malade qu'avant. Mais si la maladie le fatiguait vite, diminuait ses forces musculaires, elle ne l'empêcha pas de continuer son métier de cordonnier.

De 14 à 17 ans, il a été sujet à des accès fébriles assez élevés qui durèrent de 1 à 7 jours avec frissons et douleurs intenses aux jambes. Ces accès se répétaient en général 7 à 8 fois par an.

Le malade affirme nettement qu'après les accès, l'ictère devint plus intense, la pâleur de la peau plus nette; il présentait de très violentes douleurs à type de colique abdo-

minale localisées principalement dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen.

Depuis l'âge de 17 ans, il semble que ces accès fébriles ne se soient plus représentés. Il fut au Conseil de révision réformé pour paludisme chronique (diagnostic des médecins militaires qui l'examinèrent). Mais il affirme avec insistance n'avoir jamais souffert de paludisme et n'avoir jamais demeuré dans une région impaludée.

Dans cet état de précaire santé, il a tenu cependant à poursuivre régulièrement son métier ; mais depuis Noël dernier, à l'occasion de fêtes fatigantes, il présenta une fièvre irrégulière à $37^{\circ}5 - 38^{\circ}$, un degré marqué d'épuisement, une incapacité absolue de travailler, une perte totale de l'appétit. En même, la pâleur de la peau augmenta progressivement. Pour ces raisons, il se fit hospitaliser le 22-1-31. Aucun antécédent vénérien.

Examen objectif. — Peau intensément pâle à fond jaunâtre ; de même pour les muqueuses. Subictère de la sclérotique. Aux membres inférieurs, on note : œdème malléolaire de la jambe droite, œdème malléolaire et varices de la jambe gauche.

Constitution morphologique : type longiligne, avec extrémités bien plus développées que le tronc.

Appareil respiratoire :

A la palpation. Vibrations normales atténuées à la base gauche.

— à la percussion : résonance normale, sauf à la base gauche.

A la base gauche, le bord supérieur du poumon ne semble pas descendre aussi bas qu'il le faudrait.

— A l'auscultation : à droite R.A.S. A gauche, et surtout à la base, diminution du murmure vésiculaire avec de nombreux râles. Quelques sibilances. Légère toux, sans expectoration.

Appareil circulatoire : Région précordiale légèrement bombée. Pas de frémissement. Pointe normalement située. Pas d'augmentation de la matité cardiaque, ni de la zone du pédicule vasculaire. A droite, débordement de 3 doigts du sternum. Angle obtus des matités hépatocardiaques.

A l'auscultation, le premier bruit est peu net et suivi

d'un souffle. Le deuxième bruit est renforcé. Le souffle a son intensité au milieu de la matité et à la partie inférieure du sternum. Dans ces deux foyers, il est en partie diastolique.

Pression 90/55.

Foie : Bord supérieur à cinquième côte. Bord inférieur à 4-5 travers de doigt de l'arcade costale. La consistance en est dure. La superficie lisse. La vésicule est douloureuse.

Rate : Extrémité supérieure à septième côte. Extrémité inférieure à l'arcade de Fallope. Dure ligneuse avec nombreuses incisures du bord interne. Souffle net à l'auscultation.

Ponction de rate : 1. Hématies de diamètres variés. Micro-, macro- poikilocytose. Nombreuses hématies basophiles avec restes nucléaires.

Evidence de toutes les formes érythroblastiques basophiles et orthochromatiques.

2. Nombreux lymphocytes et lymphoblastes.

3. Quelques cellules spléniques et quelques plasmassellens.

Pour le reste de l'abdomen : rien de spécial. Palpation indolore. Pas de constipation. Examen de fèces : fèces bien colorées, quelque peu verdâtres. Aucun parasite pathogène. Pas de sang. Grosse quantité d'urobiline.

Appareil urinaire : RAS pour le rein et les uretères.

Quantité quotidienne d'urine. 1.100 à 1.200 cc. Densité, 1,02.

Ni albumine ni sucre ni sang, mais : traces d'indican.

Beaucoup de bilirubine. Beaucoup d'urates amorphes.

Sédiment normal.

Appareil digestif : Pas de stomatite de Hunter. Acidité du suc gastrique en Hcl : 0,2 %. (Hypoachylie). Présence d'acide lactique.

Examen morphologique du sang : GR 1.750.000. M. GB 8.500. Hgb., 32. Vg, 1,1. Très peu de plaquettes, nous n'avons pu les compter.

Formule leucocytaire. Poly : neutr., 48, Eos., 8, Lympho 31; Mono 13, Monoblast. 1, Métamyélocytes neutrophiles, 1.

Lame colorée au May-Grünwald-Giemsa :

— Eléments de la série érythroblastique à toutes les phases de maturation.

— Nombreux globules rouges déformés, Aniso-, Micro-Poïkylocytose, schistocytose.

Formule érythro-cytométrique :

GR de diamètre : 4μ 2 — 3,5
5.2 — 17.
6.2 — 28.
7.2 — 21.
8.3 — 16.
9.9 — 6.
10.4 — 8.
11.4 — 1.
12.4 — 0.5.

Résistance globulaire :

Hématies déplasmatisées : 0,40, 0,25, 0,20.

Wass. négativ.

Examen chimique: Glycémie 10,07, Cholestérine 2,28, Calcium 8 mmgr. 9. Potassium : 34 mmgr. Réserve alcaline 56 cc. Bilirubinémie (Réac. de H. van den Bergh) indirecte + + +, dir. +.

Etat de la moelle osseuse par ponction :

Erythrocytes : baso-, polychromatophiles et orthochromatiques. Nombreuses mitoses érythroblastiques. Amas d'érythroblastes, certain nombre d'hémocytoblastes et de myéloblastes.

Rares myélocytes, dont quelques-uns éosinophiles. Quelques grandes hématies. Poïkilocytose et microcytose.

Plaquettes presque absentes.

Cuti-réaction à la tuberculine. Faiblement positive.

Etant donné l'état grave, on n'a pas jugé bon de faire la splénectomie.

Institution per os d'une opothérapie hépatique qui agit bien. Puis, la rate se réduisit progressivement, l'ictère se réduisit lentement.

Examen hématocytométrique du 3-6-1931.

Hb 75. GR. : 3.990.000. G.B. : 9.700. V.G. : 0,93. Leucocyt. Neutr. 60. Eéos. 6. Bas. 1. Lymph. 19. Monocyt. 4.

R. Glob. 42 (hémat. déplasmatisées), 20.

Dans cette observation, il est facile de se rendre compte qu'il s'agit d'un ictère hémolytique constitutionnel de type classique avec péricardite aiguë.

Ce qui doit retenir l'attention, c'est le type hyperchrome de l'anémie. L'auteur rappelle que c'est à Micheli que l'on doit la description du type hyperchrome de l'anémie hémolytique. Cassano cite également des valeurs globulaires à 1,40 et 1,50 dans des cas d'ictère par hémolyse. Or, la plupart du temps dans les ictères hémolytiques, les hématies sont petites et devraient ne contenir que peu d'hémoglobine. En réalité, Noegeli, Gannslen ont montré que cette microcytose est une « microcytose sphérique » et que la teneur en hémoglobine d'un microsphérocyte d'ictère hémolytique peut être égale à celle d'une hématie normale.

OBSERVATION LXXXIII

C. S., 40 ans, marin.

Père vivant et sain. Mère morte de cardiopathie. Affirme l'inexistence dans sa famille de toute affection rappelant celle dont il souffre.

Antécédents personnels éloignés : à 2 ans, variole; à 25 ans. Blennorragie. Marié avec femme saine (4 filles et 2 avortements). Nie toute spécificité. Ne se rappelle pas avoir eu d'autre maladie.

Antécédents personnels proches. — En janvier 1931, navigant près du port de Dakar, avec grande fatigue il ressentit une faiblesse musculaire progressive de la pâleur subictérique, une douleur de l'hypochondre gauche, une pointe de fièvre avec quelques sueurs à la défervescence. Ces accès fébriles concordaient avec l'augmentation de l'ictère, l'asthénie, la coloration des fèces. En même temps, urines couleur Marsala.

Pour ces motifs, il est hospitalisé à Dakar avec le diagnostic d'infection palustre. Il y reste 20 jours et malgré un traitement intense par injections hypodermiques de quinine, sa condition ne s'améliore pas.

Ictère, fièvre, douleurs hypochondre gauche persistent. Il est rapatrié à Gênes et entre à notre hôpital le 25-3-1931.

Temp. 38°2. Pouls 100. Respirations : 20.

Examen : Tégument pâle, avec teinte légèrement ictérique. Muqueuses pâles. Conjonctives jaunes.

Constitution morphologique : type Breviligne ; masses musculaires bien développées.

Appareil respiratoire : thorax bien conformé. Légère atténuation des vibrations vocales à la base gauche avec hyporésonance. Quelques ronchus diffus dans les 2 poumons.

Appareil circulatoire : Bruits du cœur légèrement assourdis à tous les foyers. Pouls fréquent, peu frappé. P.A. : 10,6.

Appareil digestif : langue blanche. Abdomen globuleux météorisé sans ascite.

Foie : bord supérieur à la cinquième côte. Bord inférieur légèrement débordant, lisse, plastique non douloureux.

Rate : Extrémité supérieure à la sixième côte, le pôle inférieur à l'ombilic. Organe est dur, sensible à la pression.

Selles : très colorées moulées. Pas de sang, urobilino-gène en grande quantité. Bonne digestion des graisses. Pas de protozoaires pathogènes. Pas d'œufs de parasites.

Appareil urinaire : RAS, sauf les urines foncées.

Examen des urines : Q = 1.500 par 24 h. Ni alb. ni sucre, ni sang, ni pigments.

Présence d'indican, d'urobiline.

Examen du sédiment négatif.

Examens spéciaux : suc gastrique : acide chlorhydrique en quantité normale. Pas d'acide lactique ni de sang.

Examen hématologique : GR : 1.400.000. GB : 6.200. Hb 30, VG 1,101. Leucocytes : V. 66, E., 3, B. 2, Lymph. 10, Mono 19.

Quelques métamyélocytes neutrophiles.

F. érythrocytométrie : GR de diam. 4.2 — 1
5.2 — 4
6.2 — 3
7.2 — 25
8.2 — 20
9.3 — 10.
10.4 — 5

Microcytose prévalente.

Lames colorées au Giemsa, Aniso-, poïkilocytose. Polychromatophilie, rares G R nucléés. Pas d'érythroblastes basophiles.

Colorations vitales : nombreux réticulocytes. Pas de mégalocytes ni de mégaloblastes.

Recherche des hématozoaires par enrichissement : négative.

Wassermann + + +, Réaction de H. van den Berg. réact. indir. +.

Résistance globulaire. H. déplasmatisées 048, 0,28 (donc diminuée).

Evolution : dès la première semaine, pointe fébrile qui s'améliore en même temps que les autres symptômes. Le malade sort pour achever chez lui sa guérison.

Quinze jours après, il rentre à l'hôpital en condition légèrement plus mauvaise. Fièvre. Ictère. Troubles de la vue (Rétinite hémorragique maculaire).

Examen objectif rappelle le précédent.

Le complexe symptomatique offerte par ce malade est à première vue assez en faveur d'une anémie splénomégalytique hémolytique.

La splénomégaly, l'anémie, la fragilité, l'ictère urobilinurique acholurique, la r. de H. van den Bergh, indir., l'augmentation de bilirubinogène fécal le prouvent clairement.

Nous manquons des signes de l'anémie perniciosisforme rencontrés dans le premier cas.

Le mode de début brusque de l'affection, l'absence de tout antécédent nous porte à croire qu'il s'agit d'une forme d'ictère hémolytique acquis type Hayem Widal, mais on sait aujourd'hui qu'une telle forme n'est plus considérée comme un type mais comme la manifestation tardive d'une affection constitutionnelle depuis longtemps latente.

La première manifestation de l'ictère peut survenir à 30 et à 40 ans (Resenfeld, Politzer, Chabrol, Bernard, Gannsen) que la cause en soit connue : surmenage, refroidissement, traumatismes (Ewig), hémorragie (Paskhis), Grossesse (Ganslenn), intoxication, infections, tuberculose, syphilis, paludisme et mélotoccocie (Micheli).

Il faut distinguer les formes constitutionnelles révélées par un accident et les formes vraiment symptomatiques. Cette division entend qu'il peut exister dans la forme symptomatique un facteur constitutionnel, mais que en ce cas le premier acte de la maladie est toxi-infectieux. La première touche serait, en ce cas, le traitement causal antitox.-infectieux qui doit entraîner la disparition des symptômes. *Or, les traitements dirigés contre les agents infectieux supposés se sont montrés-beaucoup moins actifs que la splénectomie.*

De l'anamnèse de notre malade résulte la possibilité de l'infection susceptible de causer un syndrome hémolytique, la malaria, la syphilis. De l'une et de l'autre, il existe chez lui des signes probables mais non certains.

En faveur de l'infection paludéenne, nous avons le diagnostic clinique de Dakar, mais la cure quinquine intense et longue n'a pas influé sur l'évolution. La recherche du parasite faite dans notre hôpital a été négative.

Pour la syphilis, l'anamnèse était muette. Dans le sens affirmatif, deux *avortements pour les deux dernières grossesses de sa femme et le W +++*. Mais ce sont là facteurs trop souvent démentis par les médecins. La réaction de Wasserman perd beaucoup de sa valeur en matière de splénomégalie primitive.

Le recours à des réactions auxiliaires (de Tachs, d'Hechdt Meinike, etc.) n'est pas suffisant car les mêmes causes qui peuvent influencer sur le déterminisme du BW peuvent modifier l'allure de ces réactions auxiliaires.

Nous n'avons pas dans notre cas de données certaines sur l'existence d'infection spécifique ou malarienne. Mais l'apparition secondaire de la *manifestation rétinienne* nous a conduit à tenter avec les précautions d'usage une thérapeutique spécifique. Ici, d'autant plus de précautions s'imposaient, car dans la splénomégalie anémique l'état anémique se peut rapidement aggraver et accélérer la fin du ma-

lade (Cesa Bianchi). *Chez notre malade la thérapeutique à base de Noésalvarsan a réussi d'une manière miraculeuse.* A la dose 0 gr.30 par voie endoveineuse, nous avons vu une amélioration considérable des conditions générales (état général) avec disparition des accès fébriles. La crase sanguine s'améliora rapidement et la splénomégarie se réduisit progressivement à tel point qu'à 4 gr. de Neosalvarsan l'ictère avait complètement disparu.

Examen hémocytométrique : jour de la sortie : Hb 70. GR : 5.200.000. GB : 80.000.

VG : 0,7. Leucocytes : N. 68, E. 2, B. 1, Mono 1, Lymph. 13.

Lames de May-Grünwald-Giemsa, très légère anisocytose, pas de poïkilocytose, pas de formes nucléées de cell. rouges.

Color. vitale : nombreux réticulocytes. Rares plaquettes.

R. globulaire hémat. déplasmatisées, 0,20, 0,40.

Ni urobiline, ni bilirubine dans l'urine.

Sortie le 27-6-1931, sous notre observation, a repris son métier de marin. Se sent très bien.

Dans cette observation, il est hors de doute qu'il s'agit d'un ictère hémolytique acquis d'origine syphilitique : la régression des troubles sous l'influence du traitement d'épreuve le prouve suffisamment.

Ne pourrait-il cependant pas s'agir d'un réveil d'une diathèse hémolytique latente sous l'influence d'un facteur infectieux ? C'est peu probable, car le malade ne présente aucun stigmate somatique de la diathèse hémolytique. La question est difficile à trancher. En tout cas, pour ne pas créer de confusion, on pourrait convenir de n'appeler « acquis », que les ictères dans lesquels : 1° le facteur étiologique est évident (ici vérole soulignée par les réactions sérologiques et les deux avortements chez la femme du malade ; 2° le traitement étiologique fait disparaître les troubles morbides. Ainsi, ce qui doit faire l'unité, la spécificité, de la forme acquise de l'ictère hémolytique, « c'est la nécessité imprescriptible du facteur infectieux ». (MUSANTE).

OBSERVATIONS LXXXII à XCVI

(BECKMAN et JADERHOLM)

Ces observations sont intéressantes : 1° parce qu'elles mettent le facteur familial en un relief saisissant ; 2° parce que chez aucun des malades qui en font l'objet, on ne trouve de signes de la diathèse hémolytique décrite par Naegeli et par Gännslén.

Nos recherches concernent une famille de petits fermiers du comté d'Östergötland, comprenant 97 membres. Les membres les plus anciens jusqu'auxquels nous ayons pu remonter (la première génération de l'arbre généalogique) passent pour avoir été en bonne santé. Mais naturellement, cette affirmation ne doit être acceptée qu'avec prudence. Dans la génération suivante, il y a un fils (A_2) dont tous les descendants ont été bien portants, et un autre (A_1) qui a toujours été jaune. C'est de celui-ci que vient la descendance frappée de jaunisse. Cet ancêtre mourut âgé d'une maladie inconnue. Sa femme mourut à 49 ans de tuberculose pulmonaire. On ne pense pas qu'elle ait présenté aucun symptôme de la maladie hémolytique. Tous les autres membres de la famille alliés à elle par mariage ont été indemnes de la maladie. C'est pourquoi ils n'ont pas été inclus dans l'arbre généalogique.

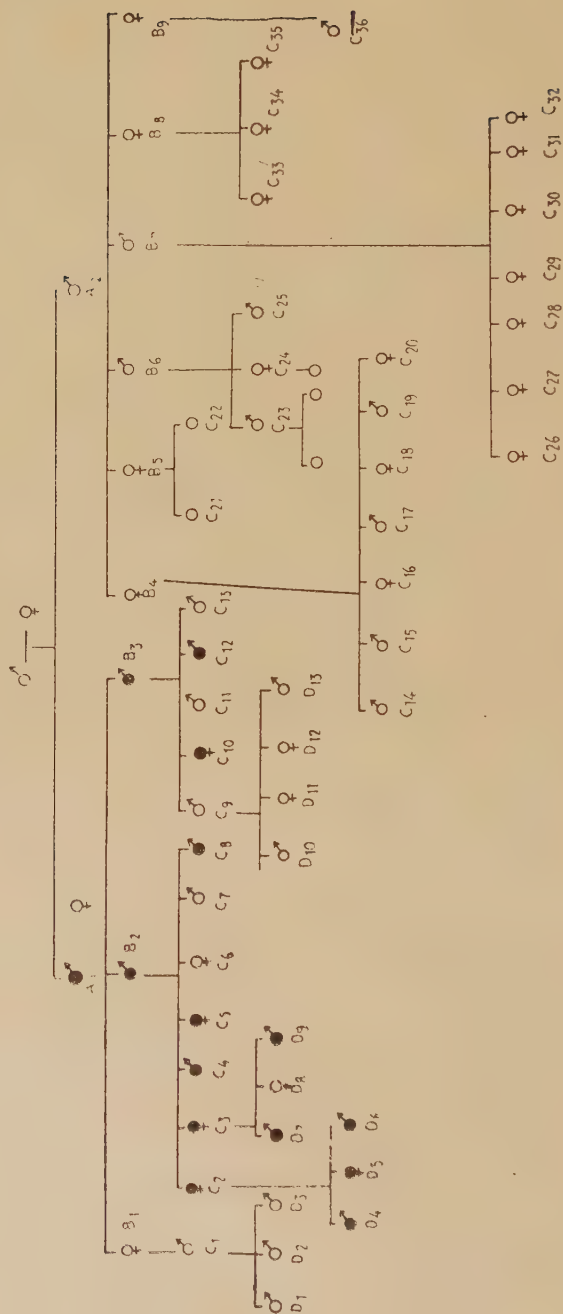
Aucun mariage consanguin dans cette famille. En tout, il y a 11 cas certains d'ictère hémolytique dont nous avons pu examiner 10 (un mort) ; en plus, il y a quatre individus qui, probablement, s'en sont atteints, mais qui n'ont pas le complet tableau symptomatique. Cinq cas ont été, avec succès, soumis à l'opération. On trouvera au tableau I, l'arbre généalogique, aux tableaux II, III, IV, les résultats des examens de sang.

OBSERVATION LXXXII

(Les désignations : Ex. B_2 , se rapportent au tableau)

Cas B_2 . K.G.A., né en 1873. En bonne santé dans sa jeunesse. C'est à 14 ans qu'on s'aperçoit pour la première

TABLEAU I. - Arbre généalogique



fois de sa jaunisse. Depuis, jaunisse légère. A 30 ans, violente crise douloureuse de la partie supérieure de l'abdomen, sans relation avec les repas. Plus rien jusqu'à 38 ans.

A ce moment, violentes attaques douloureuses de l'hypochondre gauche avec irradiations scapulaires et quelquefois des frissons. Immédiatement après le début des douleurs, la jaunisse s'accentua. Ces crises duraient 6 à 8 heures et étaient suivies pendant quelque temps d'une hypersensibilité de l'hypochondre. Elles survenaient une fois par semaine.

Examen en février 1912 : Ictère marqué. Hypertrophie hépatique. Sensibilité vésiculaire, la rate atteint la ligne médiane et descend à 3 doigts au-dessus de l'ombilic, elle est dure et ferme avec des bords émoussés. Selles normales. Urines foncées. Gmelin négatif. Pas d'albumine.

Opération : 8 mars 1912 (Hellström). Rate en partie adhérente au diaphragme et à la paroi G. Capsule épaisse. Vésicule saine non adhérente, contient de petites concrétions. Splénectomie : l'artère splénique a le diamètre du petit doigt. Ligature des adhérences diaphragmatiques. Poids de la rate : 200 gr. Cholécystectomie. Ouverture et examen du cholédoque. Ablation au bout de sept jours du drainage. Pneumonie pendant la convalescence. Trois semaines après l'opération, la couleur de la peau, des urines est normale. Le sujet réexaminé en 1914, 1921, 1927 a toujours été en bonne santé.

OBSERVATION LXXXIII

Cas C⁴. K. V. A., né en 1898. En bonne santé jusqu'en 1922 ; à ce moment, fortes douleurs transfixiantes de l'épigastre, irradiant vers la poitrine, avec vomissements. Devint alors jaune et le resta. Crise suivante au printemps 1923. Les crises se rapprochent s'intensifient ; dans l'intervalle des crises, il se sent bien. Selles normales. A toussé deux mois.

En février 1924 : Pâleur. Subictère conjonctival. Foie normal. Rate palpable descend à 3 travers de doigt du

TABLEAU

Nom	Date	Hb.	Hé- mat.	C. B.	Aspect des hématies	Hé- mat. à gr. vit.
B 2	2-1912	70	4.200	12.000	pas de poï- kilocytose Légère ani- socyto- Normal	< 0.5 0.5
	3 dern. sem.	80	4.300			
	15-10-14	90				
	16-8-21	99	5.200	12.800		
	28-11-27	110	4.800	9.600		
C 4	1913				Anisocyto- se évidente Normal	10.0 0.5
	27-8-21	84	4.710	9.100		
	4-2-24	84	4.970	7.000		
	6 dern. sem.	88	5.300	11.200		
	28-11-27	111	4.500	11.600		
C 5	1913				Anisocyto- se évidente Normal	3 1
	16-8-21	67	3.750	13.500		
	28-11-27	100	3.500	13.000		
C 12	1913				Normal	4 2
	29-8-21	89	4.620	8.900		
	1927	95	4.700	5.400		
	30-11-27	101	4.100	9.800		
C 10	1913				Légère ani- socyto- se	2 0.5
	26-8-21	87	5.490	7.900		
	1927		3.740	11.500		
	22-9-27	99	4.100	9.200		

(¹) FT, d'après Meulegenracht, les résultats obtenus avec la méthode de Van den Bergh.

rés.

Hémolyse			Bilirubine (¹)	Alb.	Urobi- line	Bili- rubi- da. l. urin.	
Dé- but	Med.	com- plèt.					
						neg	(FABER)
0.70					neg		
0.58	0.48	0.32	Ft = 1	neg	+		
0.60	0.46	0.34	0.80 : 200.000		neg	neg	
0.54							(FABER)
0.60	0.48	0.42	Ft = 6	neg	+		
0.60		0.42	Ft = 16	+			
0.60		0.42	dir = 0				
0.54	0.50	0.36	0.82 : 200.000	+	+	neg	
0.66					++		(FABER)
0.68	0.46	0.40	Ft = 5	neg	neg	neg	
0.60	0.48	0.40	4.5 : 200.000				
0.62					++		(FABER)
0.80	0.48	0.40	Ft = 12		++		
0.60		0.44	3 : 200.000		id.	neg	
0.58	0.48	0.34	4.5 : 200.000				
0.50							(FABER)
0.56	0.46	0.40	Ft = 8		++		
0.52		0.36	5.5 : 200.000				
0.58	0.46	0.32	dir = 0 2.5 : 200.000				

rebord costal. Bord splénique très dur. Rien aux poumons.

7 *Février*. Opération (Hellström). Incision parallèle au muscle grand droit. Splénectomie. Jour minime et péri-splénite rendant l'opération difficile. Cependant, le saignement est réduit à son minimum. Suture primitive. Poids de la rate : 800 gr. Suppuration de la plaie opératoire. Pleurésie légère. Thrombose de la veine fémorale gauche. Sortie 6 semaines après l'opération. Bonne santé à ce moment.

Examen : Nov. 1927 : Faiblesse, fatigue, pas de douleur. Pas d'ictère. Dit que ses poumons « se sont affaiblis ». Quelques râles à l'auscultation. Il s'est probablement développé chez lui une légère tuberculose pulmonaire. Albuminurie depuis l'automne 1924.

OBSERVATION LXXXIV

Cas 5. A.S.A., née en 1900. En bonne santé jusqu'à 15 ans. A cet âge, elle est devenue jaune, sans aucun symptôme prémonitoire. Douleurs épigastriques et dans l'hypochondre droit.

La jaunisse persista, mais plus de douleurs, sauf à l'occasion d'une pneumonie bilatérale en 1918.

Depuis, douleurs abdominales augmentant en durée et en répétition jusqu'à apparaître tous les quatre jours en 1924.

Opération 1924 (Torell) : Splénectomie. Cholécystectomie. Poids de la rate : 700 grammes. Quelques adhérences périvésiculaires : 2 calculs intra-vésiculaires. Pas de calculs cholédociens. Ictère disparaît deux jours après l'opération. Convalescence rapide. Se sentit bien pendant 3 ans. Ressent alors des douleurs exactement semblables à celles d'avant l'opération, irradiant en arrière et durant 24 heures. Pas de vomissements. Le jour suivant, à l'examen de l'abdomen, souplesse de la paroi avec sensibilité sus-ombilicale. On ne sent pas le Foie. Pas de jaunisse. Pas de pigments biliaires dans les urines. Pas de température. Estomac radiologiquement normal. Sortie de l'hô-

pital après 2 jours ; mais elle eut encore des douleurs à type de coliques dans l'étage supérieur de l'abdomen, sans relation avec les repas. Quelque temps après, légère jaunisse.

Examinée un mois après, elle était jaune avec sensibilité à la palpation profonde sous le rebord costal droit. Pas de tumeur à la palpation.

OBSERVATION LXXXV

Cas C₁₂. K. H. A., né en 1907. Remarqua du subictère conjonctival à l'âge de 15 ans. Première attaque de douleurs au printemps 1926 avec localisation médio-épigastrique. Douleurs peu intenses, de caractère « mordant ». Devint plus jaune dans la suite. Depuis, mêmes crises dans les 4 à 5 mois. Pendant la dernière, il a transpiré et s'est senti courbaturé. Ni fatigue ni faiblesse entre les crises.

Examen : Fév. 1927 : Ictère marqué. Bon état général. Quelques ronchus dans les deux poumons. Foie non palpable. Une partie de la rate grosse comme une paume de main dépasse le rebord costal. Bord dur, non sensible.

Opération : 10 février : (Hellström). Splénectomie. Suture primitive. Quelques petites adhérences. Le plus grand diamètre de la rate est 22 cm. Poids : 890 grammes. Quelques petits calculs intra-vésiculaires.

26 février. Crise typique de colique vésiculaire. Cholécysectomie : Vésicule augmentée de volume. Congestion de son péritoine. Près du cystique, un ganglion lymphatique plus gros qu'une noix. Les calculs, petits, furent caractérisés comme calculs pigmentaires. (Prof. Mörner).

Convalescence normale.

OBSERVATION LXXXVI

Cas C₁₀. E.M.H., né en 1900. En bonne santé jusqu'en 1912 ; elle eut alors des attaques de douleurs à l'épigas-

TABLEAU

Cas n°

Nom	Date	Hb.	Hé- mat.	C. B.	Aspect des hématies	Hé- mat. à gr. vit.
C 3	23-8-21	76	2.830	6.900	Légère ani- socytose	0.5
	29-11-27	62	3.620	6.000	Normal	0.5
D 7	23-8-21	70	4.180	8.900	Légère ani- socytose	3
	29-11-27	76	3.840	6.800	Normal	
C 8	16-8-21	68	4.200	10.600	Anisocyto- se évidente	
	28-11-27	85	3.800	7.600	Normal	0.5—1
B 3	1912	85	4.000	6.500		
	1913					
	29-8-21	97	4.680	7.500		4
	29-11-27	74	4.500	7.200	Normal	0.5

rés.

Hémolyse			Bilirubine	Urobi- line	Bili- rubi- da. l. urin.	
Dé- but	Med.	com- plèt.				
2	0.46	0.36	Ft = 4 dir = 0	Traces		
30	0.50	0.42	5 : 200.000	Traces	neg	
4	0.42	0.32	Ft = 1 dir = 0	Traces		
50	0.46	0.40	2.35 : 200.0000	?	neg	
4	0.46	0.36	Ft = 2 dir = 0	Traces	neg	
54	0.48	0.40	8 : 200.000	++		
5 0		0.50	Ft = 8 dir = 0	+		
6	0.48	0.42		neg		
6	0.46	0.36	7 : 200.000	+	neg	
						HELLSTROM FORSMAN (FABER)

tre. En 1925 également, une très forte attaque. Les douleurs débutèrent brusquement, se localisèrent à l'épigastre, n'irradièrent pas ailleurs. Elles étaient rarement accompagnées de vomissements, mais d'une température autour de 40.

La malade devint très vite jaune et ses urines rapidement foncées. Dans les intervalles, elle est bien. Elle veut maintenant se faire opérer pour pouvoir se marier.

En septembre 1927 : Bon état général. Léger ictère. Rien au poumon. Foie normal.

Opération 1927. 6 septembre (Hellström) : La rate est très fortement fixée en haut. Elle est cependant enlevée et la perte de sang est évaluée à 400 cc. environ. Longueur de la rate 17 cm. La vésicule est palpée par l'incision : elle apparaît quelque peu distendue. Aucun calcul ne peut être nettement perçu.

Comme on le notera, ces 5 cas d'ictère hémolytique opérés offrent de grandes analogies. La plus importante d'entre elles est une grave crise d'hémolyse. Et c'est parce que leurs familles avaient été soumises à l'observation pendant longtemps que ces malades purent eux-mêmes à un stade assez précoce de la maladie venir consulter. L'opération n'a généralement pas offert par elle-même de difficulté, même dans le cas suivi d'un choc opératoire, assez considérable.

Voici maintenant des cas d'ictère hémolytique typique, qui, dans la même famille, n'ont pas subi d'opération :

OBSERVATION LXXXVII

Cas C₃. E. E. K., né en 1895. Jaunisse à 18 ans. Fortes douleurs à droite de l'abdomen, irradiant en arrière. Depuis, la jaunisse a augmenté et est toujours présente. En ce moment : douleurs identiques aux précédentes, mais moins fortes. Se sent bien fatiguée.

Examen : novembre 1927 : Ictère marqué. La rate descend à un doigt au-dessous du rebord costal. Sensible à la pression. Sensibilité vésiculaire. Foie normal.

OBSERVATION LXXXVIII

Cas D₇. K.R.K., né en 1914. Fils de la précédente malade. A toujours été plus ou moins ictérique. Pas de crise vraie de douleur, mais quelquefois un véritable pincement à droite de l'abdomen, surtout le soir, surtout après de grandes fatigues. Depuis un an, jaunisse plus marquée.

Examen : nov. 1927 : Bon état général. Ictère léger. Aucune hypertrophie de la rate ou du foie.

OBSERVATION XIX

Cas C₈. E.B. A., né en 1911. En bonne santé jusqu'à 10 ans. A ce moment, douleurs au-dessous du rebord costal droit avec jaunisse qui persista et augmenta. Les crises douloureuses survenaient 2 fois par an et suivaient l'ingestion d'aliments gras. La jaunisse augmentait après les rhumes et les infections.

Novembre 1927 : Ictère marqué. Rate juste au-dessous du rebord costal gauche.

OBSERVATION XC

Cas B₃. J. V. A., né en 1875. Jaunisse à 10 ans après un gros rhume. Toujours jaune depuis, avec aggravation à 18 ans. En 1912, il eut pendant 6 mois des crises douloureuses dans la partie gauche de l'épigastre et dans le dos, avec vomissements. En 1912, la rate descendait à 6 et 8 cm. au-dessous du rebord costal. Plus rien depuis, jusqu'en

TABLEAU

Nom	Date	Hb.	Hé- mat.	C. B.	Aspect des hématies	Hé- mat. à gr. vit.
D 9	23-8-21	60	4.530	16.900	Normal	1
	29-11-27		4.460	6.000	Normal	0.5
C 2	1913 29-8-21	67	4.240	5.100		< 0.5
	29-11-27	67	4.500	5.400	Normal	0.5
D 4	29-8-21	78	4.000	10.100		< 0.5
	29-11-27	72	3.760	8.600	Normal	0.5
D 5	29-11-27	63	3.250	6.400	Normal	0.5
D 6	29-11-27	65	3.400	5.000	Normal	0.5

Hémolyse			Bilirubine	Urobi- line	Bili- rubi- da. l. ne	
é- ut	Med.	com- plèt.				
48	0.40	0.28	Ft = 0 dir. = 0	neg.		
46	0.40- 42	0.34	0.75 200.000	Traces	neg	(FABER)
48				+		
54	0.46	0.36	Ft = 1 dir = 0			
48	0.44- 0.42	0.34	1.5: 200.000	neg	neg	
54	0.44	0.38	Normal dir = 0	neg		
50	0.46	0.36	0.60 : 200.000	+	neg	
48	0.42	0.32	dir = 0 0.75 : 200.000	neg	neg	
48	0.42	0.32	dir = 0 0.75 200.000	neg	neg	

1920 où les crises douloureuses reparurent alors pour six mois. Il a toujours remarqué que la jaunisse augmente aux émotions, aux rhumes. A ces périodes d'ictère augmenté, il se sent faible et fatigué.

Examen nov. 1927 : Ictère marqué des conjonctives. Rate à 2 doigts sous le rebord costal. Foie non palpable.

Voici des cas où l'on est presque certain de la présence d'une constitution hémolytique, bien que le tableau symptomatique soit assez incomplet :

OBSERVATION XCI

Cas D₉. S. G. K., né en 1921. Examiné en 1927. On dit qu'il a été jaune dès la naissance. En 1926, après un rhume avec toux il devint beaucoup plus jaune. Depuis, la jaunisse a persisté avec des intensités variées sans relation apparente avec les rhumes, etc..

Examen : teint fait de pâleur et d'ictère. Ni hépato-, ni splénomégalie. Bilirubine dans le sérum : réaction indirecte 0,75 : 200.000. Urines jaune-brun. Traces d'urobilin, pas de Bilirubine.

OBSERVATION XCII

Cas C₂. E.V.P., né en 1893. Aucun symptôme suspect. Ni hépato-, ni splénomégalie. En 1927. : Bilirubine dans le sérum : 1,5 : 200.000. Pas de réaction directe. Urines en tous points normales.

OBSERVATION XCIII

Cas D₄. E. G. P., né en 1918. Fils du précédent. Rien

à signaler chez ce sujet ni dans l'histoire, ni à l'examen. Bilirubine 0,60 : 200.000. Pas de réaction directe. Urines de couleur normale avec urobiline, sans bilirubine.

OBSERVATION XCIV

Cas D₅, A. I. V. P., née en 1920, sœur de la précédente. Rien dans l'histoire. Examinée en 1927 : mêmes résultats que son frère, sauf 0,75/200.000 de bilirubine et urobilinurie.

OBSERVATION XCV

Cas D₆, A. G. P., né en 1921, frère de la précédente. Mêmes résultats, sauf 0,56/200.000 de bilirubine.

A propos des rapports éventuels de la splénectomie et de la manifestation de signes de tuberculose pleurale ou pulmonaire, Beckmann et Jäderholm citent l'observation suivante :

OBSERVATION XCVI

S.A.S., homme de 20 ans environ, appartient à une famille hémolytique. En 1926, splénectomie. En bonne santé jusqu'en 1928. A ce moment, adénopathie cervicale. Un ganglion enlevé montra un aspect ressemblant beaucoup à celui de la lympho-granulomatose. En mars 1930, fatigue et douleurs dans le côté droit. Examen le 24-3-30. Ganglions axillaires et cervicaux minces, petits, durs. Poux : murmure vésiculaire atténué à la base droite.

Radio : atteinte probablement bacillaire avec peut-être

une caverne à droite. Pleurésie basale bilatérale avec voile de pleurite au sommet droit.

5.770.000 hématies. 97/80 % d'hémoglobine. Donc légère polyglobulie. Microcytose. Assez nombreux corps de Von Jolly. Le 5 avril, malade envoyé à un sanatorium pour traitement de la tuberculose pulmonaire.

OBSERVATIONS XCVII et XCVIII

(BAMATTER)

Ces deux observations que nous tenons à publier tout au long présentent un intérêt majeur qui leur vient : 1° des altérations morphologiques congénitales qui font partie de la diathèse hémolytique, 2° de la manière très détaillée avec laquelle les malades ont été explorés cliniquement et hématologiquement 3° enfin et surtout de la belle et complète étude anatomique du cas XCVIII.

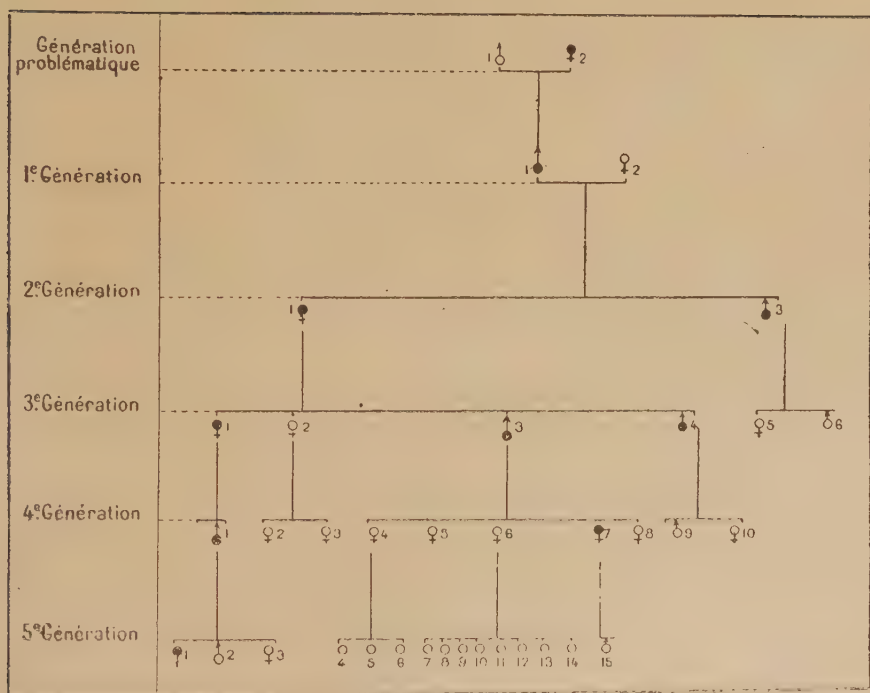
Comme, en général, les personnes atteintes d'ictère hémolytique n'en meurent pas, il est très rare que l'anatomopathologiste ait l'occasion de faire une étude complète de ces cas. Ainsi, notre cas est le premier que le Prof. Askanazy ait vu pendant sa très longue carrière. Ces faits nous ont encouragé à donner en détail l'observation suivante et à y ajouter quelques constatations particulières faites au cours de nos recherches, et qui ne nous semblent pas dépourvues d'intérêt. Les renseignements anamnestiques et cliniques ainsi que quelques remarques personnelles intéressant l'ascendance, les collatéraux et la descendance de notre cas, nous ont permis de dresser :

1. Arbre généalogique de la famille B

Notre travail d'exploration dans cette famille nous fut rendu particulièrement difficile par la dissémination de ses différents membres, ce qui nous a empêché de trouver et d'examiner la plupart d'entre eux. D'autre part, certains parents, fidèles à la phrase classique de Chauffard, « il s'agit plutôt d'ictériques que de malades », n'ont jamais consenti à ce que l'on procède chez leurs enfants « bien portants » à des examens hématologiques, qui pour nous auraient été d'une importance capitale. Nous espérons à l'occasion pouvoir compléter par des indications ultérieures cet arbre généalogique, qui pour le moment reste un peu à l'état de « charpente ».

Les plus vieux membres de la famille se rappelleraient

Arbre généalogique



qu'une arrière-arrière-grand'mère était jaune (génération problématique). Dans la première génération, les renseignements amamnestiques du docteur Bacharach, de La Chaux-de-Fonds, nous disent que l'arrière-grand-père (I,1) était jaune dès sa naissance et que sa femme (I,12) est morte d'un cancer du foie à l'âge de 84 ans.

II. 1 : Suzette B. était toujours très jaune. Plusieurs fausses couches, souffrait fréquemment de crises abdominales. Décédée à l'âge de 65 ans à La Chaux-de-Fonds, d'une maladie de l'abdomen (pas d'autopsie).

II. 2 : M. B., mari de Suzette B. Sans ictère. Mort accidentellement très âgé.

II. 3 : M. W., jaune depuis sa naissance, mort très jeune.

III. 1 : Sophie J., âgée de 62 ans (La Chaux-de-Fonds), veuve. Pas de jaunisse à la naissance. Pas de maladies infantiles sérieuses. Régée à 15 ans, avec quelques signes d'anémie par la suite. Devenue ictérique à l'âge de 20 ans. A 22 ans accouche d'un garçon ictérique. Se marie à 23 ans.

Jamais de fausses couches. Devient malade à 30 ans. A ce moment, le médecin aurait trouvé un engorgement de la rate. Elle aurait eu souvent des crises hépatiques. A l'âge de 47 ans, l'ictère s'accuse fortement pendant une période de 21 jours. Actuellement la jaunisse est très marquée, persistante et s'accroissant encore « par crises ».

La malade présente une très grosse rate, un foie hypertrophique, un cœur dilaté, des œdèmes des jambes et de temps en temps de l'ascite et un hydrothorax. Le docteur B. a fait le diagnostic d'un morbus Banti.

Il n'existe dans ce cas ni malformations, ni signes de dégénération (pas d'oxycéphalie, pas d'asymétrie du crâne). La malade est décédée quelque temps avant que nous demandions les examens hématologiques. Pas d'autopsie.

III. 2 : Louise R., âgée de 56 ans (Paris), toujours très bien portante sans ictère.

III. 3 : Auguste B. Ictère congénital. Mort à l'âge de 56 ans. Sujet principal de notre observation (voir plus loin).

III. 4 : Emile B., âgé de 50 ans (Héricourt), ictérique depuis sa naissance, toujours bien portant.

III. 5 et III. 6 : Pas d'ictériques, en bonne santé, pas d'autres renseignements.

IV. 1 : Jules B., âgé de 44 ans. Ictère depuis sa naissance (observation clinique, voir plus loin).

IV. 2, IV. 3, IV. 4 : Lucie R., 23 ans ; IV. 5, Berthe B., 30 ans.

IV. 6. : Georgette S., 34 ans (La Chaux-de-Fonds), et IV. 8 : Madeleine B., 22 ans, toutes bien portantes, sans signes ictériques.

IV. 7 : Edwige B., 26 ans (Genève). Elle fut soignée en février 1927 par le docteur Baumgartner, de Genève, qui a bien voulu nous donner les renseignements suivants. Mlle B. à ce moment était âgée de 24 ans, atteinte d'un ictère hémolytique splénomégalique. Elle dit avoir souffert 2 ou 3 fois par an de coliques hépatiques et c'est à l'occasion de l'une de ces crises que le praticien fut appelé à la voir. Le début des crises remonterait à l'âge de 14 ans, en même temps qu'apparaissait l'ictère. A une première visite, le médecin constate un subictère généralisé. Le foie non augmenté. Douleurs et défense musculaire dans la région sous-hépatique, vomissements. Douleurs rapidement calmées par la morphine. Le point vésiculaire reste douloureux encore le lendemain, vésicule pas palpable. L'examen un peu plus complet permet alors de délimiter foie et rate. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. La rate, par contre, est grosse, dépasse de 3 travers de doigt les fausses côtes, facilement palpable à bord tranchant. Selles normalement colorées, oxyures.

La malade s'oppose formellement à la pratique du moindre examen hématologique. En décembre 1928, je vais trouver Mlle B., en compagnie du docteur E. Martin. Elle a très bien supporté une grossesse. Son bébé (V, 15), Roland B., est bien portant, pas de signes d'ictère. La mère a toujours son teint jaune-brunâtre, assez marqué. Elle refuse catégoriquement l'examen du sang chez elle et son enfant.

V. 1 : Hélène B., 19 ans, employée de magasin. Devenue jaune dans la première année de sa vie. A part les maladies de l'enfance, jamais d'autres affections notables.

Jeune fille plutôt forte, normalement réglée. Sclérotiques légèrement teintées en jaune. Peau jaunâtre. Figure « japonaise ». Crâne symétrique. Pas d'oxycéphalie.

V. 2 : Juliette B., 16 ans. Constitution plutôt faible, un peu anémique, pas d'anomalies du crâne. Jamais sérieusement malade.

V. 3 : Alfred B., 14 ans. Apprenti cordonnier. Garçon très maigre, d'apparence anémique. Premier degré d'oxycéphalie, palais ogival. N'aurait jamais été « vraiment » malade.

V. 4, V. 14 : Les recherches correspondantes ne sont pas terminées.

2. Histoire clinique du cas IV, 1, Jules B.

Il est appelé « le jaune » par ses camarades d'école. Broncho-pneumonie en bas âge. Enfant de constitution plutôt faible, grêle. A pu suivre, mais avec une certaine peine, l'école jusqu'à l'âge de 14 ans. Il fait ensuite un apprentissage de peintre en bâtiments. Quitte le métier à 19 ans pour coliques de plomb (!). Réformé au recrutement pour rhumatisme articulaire ; pendant 4 ans, valet de chambre en France, plus tard chez le professeur Girard à Genève. A cette époque, B. souffrait de façon intermittente de « crises abdominales » et le professeur Girard lui aurait proposé une opération, mais B. ne pouvait se décider. Il s'est marié à 22 ans. Sa femme est toujours bien portante. Elle a accouché de 3 enfants dont la fille aînée est née ictérique (voir plus loin). Jamais de fausses couches, pas d'enfants prématurés. Au mois d'octobre 1920, B. est surpris par une nouvelle crise abdominale. Douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen. Constipation, ventre dur. Malaises généraux. Vomissements. Devient tout à fait jaune, même un peu brunâtre. Alité pendant 6 semaines. Soigné par le docteur Tissot de Genève. Par la suite, se remonte peu à peu et travaille pendant des années comme garçon de café, et il s'adonne fréquemment à la boisson (apéritifs et vin). Je vais le trouver pour la première fois au mois d'août 1929. Il me dit être souffrant depuis quelque temps. De nouveau, malaises généraux, faiblesses dans les jambes, dyspnée d'effort et dyspnée nocturne. Se cou-

che appuyé sur une pile de coussins, mais ne trouve presque plus le sommeil. Douleurs dans l'hypochondre droit. Urines foncées, selles noirâtres. En attendant, je lui prescris des calmants pour la journée et des somnifères pour la nuit. Leurs effets favorables me font gagner la confiance de B. qui est plutôt d'une intelligence médiocre. Suivant mon conseil, il garde le lit pendant une semaine. Il ne se prête qu'involontairement à un examen systématique. Il s'agit d'un homme de taille moyenne, plutôt maigre. Oxycéphalie très marquée avec protrusio bulbi. Crâne symétrique. Ebauche d'une cyphose dorsale. Sclérotique jaune-verdâtre. Téguments partout jaunes-brunâtres. Ventre un peu ballonné. Organes génitaux externes r. d. p. Poumons : sonorité et vibrations normales. Expiration prolongée. Ronchus et sibilances audibles sur les deux poumons, surtout aux bases. Pointe du cœur dans le 6^e espace intercostal, en dehors de la ligne mamelonnaire. Bruits du cœur plutôt sourds. Léger souffle systolique d'insuffisance mitrale (fonctionnelle). Rate : dépasse de 4 à 5 travers de doigt le rebord des fausses côtes à gauche. Mesure 22 cm. dans le plus grand diamètre. L'organe est légèrement abaissé par l'inspiration profonde. Rien de particulier quant à sa forme. La palpation est indolore.

Foie de taille normale, bord antérieur non perceptible. Point vésiculaire douloureux à la palpation profonde. Pas de liquide dans la cavité abdominale.

Urine jaune foncé. Sedimentum lateritium faible. Albumine —, sucre, pigments biliaires —, urobiline +, urobilinogène ++, sels biliaires —.

Sang : Globules rouges, 4.016.000 ; Hémoglobine, 73 p. 100 (Sahli) ; valeur globulaire, 0,9 ; globules blancs, 9.712. Frottis : les globules rouges montrent une anisocytose faiblement marquée. Quelques globules polychromasiques. Pas de corpuscules de Jolly.

Formule leucocytaire : éosinophiles, 2 p. 100.

Leucocytes neutr., 62 p. 100.

Formes jeunes, 3 p. 100.

Formes dégénérées, 2 p. 100.

Lymphocytes, 25 p. 100.

Monocytes, 6 p. 100.

Hématies à granulation vitale, 8 p. 100.

Résistance globulaire : sang total, début 4,8.

Total, 2.

Sang déplasmatisé : début, 6. En plateau jusqu'à 5. Progressif de 4,8 à 2 (total).

Urée du sang, 0,33 p. 1.000.

Une radioscopie ultérieure a révélé un élargissement considérable et global de l'ombre cardiaque. Les sinus costo-diaphragmatiques, les ganglions trachéo-bronchiques et hilaires hypertrophiés.

Au cours de la rédaction de ce travail nous avons appris que ce malade est entré à la clinique médicale de l'Hôpital Cantonal de Genève, le 4 février 1931, et y est décédé le 19 avril 1931 à la suite d'une cholécystite calculuse et d'un empyème de la plèvre droite. Vu que le tableau symptomatique de l'ictère hémolytique a été modifié et compliqué par des maladies intercurrentes, nous ne reproduisons pas à cet endroit l'observation clinique ultérieure et le procès-verbal d'autopsie, nous nous bornerons à relater cette constatation très intéressante qu'à part la pyrgocéphalie déjà diagnostiquée cliniquement, la calotte crânienne du malade présente une absence totale de la suture coronaire droite, anomalie tout à fait superposable à celle trouvée chez l'oncle du patient.

3. Exposition du cas III. 3.

A. OBSERVATION CLINIQUE.

Auguste B., 56 ans, marchand de légumes à Genève. Né ictérique. Sa famille ne s'en est pas inquiétée, connaissant depuis longtemps ce « caractère de famille ». Enfant plutôt chétif, B. a fait plusieurs maladies de l'enfance sans pouvoir se rappeler leurs noms. A l'école, il fut souvent renvoyé par le régent, à cause de sa jaunisse, ce qui ne contrariait guère l'enfant. Ses camarades lui donnent le surnom de « japonais ». La teinte jaune s'accusait chaque fois en automne et restait particulièrement intense pendant les mois d'hiver qui sont rigoureux dans le haut plateau jurassien (La Chaux-de-Fonds). La coloration jaune se voyait surtout bien aux sclérotiques, sur la figure, mais aussi sur le corps. Les bras, par contre, étaient beaucoup moins jaunes. B. a fréquenté les écoles avec succès. Il fut réformé au recrutement sans que l'on

ait trouvé chez lui une véritable maladie ou infirmité ; cependant, il est de constitution plutôt faible. Il reste dans la maison paternelle, aidant son frère dans un commerce de légumes. Se marie à 20 ans : sa femme est toujours bien portante, accouche de cinq filles dont une est devenue ictérique à l'âge de 14 ans. Depuis l'âge de 25 ans, il aurait eu assez fréquemment des vomissements biliaires survenant irrégulièrement. Toutefois, ils semblent être influencés par son alimentation. Les masses de bile lui remplissent le gosier et le nez, d'autres fois, par contre, il a nettement l'impression que la décharge se fait par en bas, et il voit alors apparaître des selles vertes. Ces accès surviennent d'une manière intermittente tous les deux ou trois mois et ne sont jamais accompagnés de douleurs. En 1900, il vient à Genève, consulte le professeur Girard qui, à ce moment, proposa plutôt une cholécystectomie qu'une splénectomie ; mais aucune opération ne fut pratiquée.

A l'âge de 28 ans, il est atteint brusquement d'une violente crise de douleurs dans l'hypochondre droit, qui oblige le médecin à lui administrer de la morphine. Le soir même de cette attaque, il élimine dans ses selles qui sont très foncées, 4 calculs de la taille d'une noisette (conservés par le docteur Mathil à Genève). Pendant ces dernières années, deux ou trois fois par an, il a des crises de douleurs dans l'hypochondre droit, qui s'irradient entre les épaules. Ces crises arrivent à n'importe quelle heure de la journée, précédées d'une angoisse et de sueurs froides.

Elles durent 20 minutes. Depuis très longtemps, les urines sont foncées, de la couleur du rhum, très rarement le malade émet une urine un peu plus claire. Les selles sont habituellement foncées. Le patient n'a jamais eu d'hématémèses ; par contre, fréquemment des épistaxis.

Au mois de décembre 1927, il commence à avoir des frissons, des maux de reins et de la polydypsie, il perd de plus en plus l'appétit. A la consultation de la polyclinique on fait le diagnostic d'ictère hémolytique et on prescrit la liqueur de Fowler. Depuis janvier 1928, les douleurs dans l'hypochondre droit et dans la région lombaire vont en croissant, ses jambes enflent et la faiblesse générale va progressivement. En 4 mois, il a maigri de 4 kgr. 700. Le malade n'a jamais fait d'excès alcoolique et nie

toute affection vénérienne dans son passé. Le 12 avril 1928, il entre à l'hôpital dans le service de médecine du professeur Roch.

Etat à l'entrée. — Homme portant plus que son âge, d'une constitution plutôt faible, avec une musculature peu développée, amaigri, présentant une légère oxycéphalie. Ictère jaune-gris de la face et des sclérotiques, un peu moins marqué sur le tronc et l'abdomen. Les muqueuses de la bouche sont pâles, non ictériques. Œdème mou des chevilles et du tiers inférieur des jambes gardant le signe du godet. Taches cuivrées, cicatricielles des jambes. Nævi pigmentaires sur le dos et l'abdomen. Système pileux sans particularité. Volumineuses hémorroïdes externes.

Système digestif. . . Langue pâle, humide, sans dépôt. Pharynx r. d. p. Abdomen volumineux, partout un peu douloureux à la palpation. Le rebord hépatique dépasse de trois travers de doigt le rebord costal droit. Dans l'hypochondre et dans le flanc à gauche, on perçoit la rate sous forme d'une tumeur délimitée par un bord tranchant et dur. Cette tumeur atteint l'ombilic par sa limite droite, sa limite inférieure touche la ligne bi-iliaque (réunion des deux épines iliaques antéro-supérieures). Dans le dos, la tumeur remonte jusqu'au niveau de la dixième côte. Cette tumeur est lisse, dure, légèrement mobile, dans le sens antéro-postérieur, elle donne le signe du glaçon. Explorée à la percussion, son plus grand diamètre (hauteur) est de 28 cm. sur 25 cm. de largeur.

Les urines sont éliminées en quantité faible.

Albumine —, sucre —, pigment biliaire —, urobiline + urobilinogène +, sels biliaires une fois positifs le 12 avril, à plusieurs autres examens, négatifs. Sédimentation latéritum dans l'urine matinale.

Système nerveux : pupilles rondes, régulières, réagissant bien à la lumière et l'accommodation. Réflexes tendineux et périostaux aux membres supérieurs positifs et égaux des deux côtés, patellaire à droite un peu plus faible qu'à gauche. Les achilléens faibles. Pas de Babinski, pas de clonus.

Système circulatoire : la pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal dans la ligne mamillaire, le choc apical n'est pas appuyé. Battements épigastriques visi-

bles. Un souffle systolique (mésosystolique) au foyer tricuspidien s'étend aussi (mais moins fortement, un peu en dedans de la pointe. Ce même souffle se perd en se rapprochant, vers l'aisselle. Le rythme est régulier, 60 battements à la minute. Pression de 110 et 60 à l'appareil de Vaquez.

Système respiratoire : Le malade tousse et crache en hiver. Poumons en arrière : submatité du sommet et de la partie moyenne à droite. A ce niveau le murmure vésiculaire est augmenté.

L'inspiration y est rude. A la base gauche, il y a une matité et les vibrations y sont diminuées. On y entend des frottements et des râles sous-crépitants. En avant, on constate à la base gauche des frottements surtout marqués à l'inspiration, râles sous-crépitants à la base droite, en avant.

Radioscopie : L'aorte est opaque, un peu élargie, cœur droit légèrement augmenté, opacité dans la partie supérieure de la plage pulmonaire à droite et à la base gauche. La coupole diaphragmatique à droite est irrégulière, à gauche elle est anormalement élevée. Dans l'hypochondre droit, on voit le foie qui dépasse largement les fausses côtes, tout l'hypochondre gauche est occupé par l'ombre splénique.

Examen hématologique : le 13 avril 1928 :

Hémoglobine (Sahli) : 47,5 p. 100.

Globules rouges : 2.020.000. Globules blancs : 8.900.

Valeur globulaire : 1,17.

Hématies granuleuses (coloration vitale), 10 p. 100.

Frottis : Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

Rares granulations basophiles fines dans quelques-uns des globules rouges. Hématies avec restes nucléaires.

Neutrophiles : 68 p. 100.

Eosinophiles : 1 p. 100.

Basophiles : 0 p. 100.

Lymphocytes : 26 p. 100.

Monocytes : 4 p. 100.

Formes dégénérées : 1 p. 100.

Plaquettes sanguines : 125.000.

Temps de saignement : 3 min. 1/2.

Temps de coagulation : 3 minutes.

Résistance globulaire : Sang total, début 6 p. 1000, complète à 3 p. 1.000.

Hématies déplasmatisées, début à 6 p. 1.000, complète à 2,8 p. 1.000.

Recherche des autoagglutinines et hémolysine : résultat négatif.

On ne trouve pas de pouvoir hémolytique du sérum du malade vis-à-vis de globules normaux.

Pas d'hémolysine en mettant en contact pendant 2 heures à l'étuve à 37° un sérum normal avec les globules du malade.

Dosage des pigments biliaires dans le sérum (Hijmans van den Bergh : 3 p. 100.

Cholestérine : 1,13 p. 1.000.

Urée : 0,40.

Cryoscopie du sérum : 0,48.

Wassermann du sang : négatif.

19 avril 1928. — Dans la nuit, le malade fait une hématurie, précédée d'un sentiment d'écœurement et d'une envie de vomir. Les matières vomies (50 cmc. environ) ont la couleur du marc de café. Les selles à cette époque sont noires, la réaction de Gaïac, positive.

On fait une transfusion de 250 cmc.

20 avril 1928. — Le malade montre un Babinski à droite, à gauche ce signe est douteux. Léger œdème malléolaire bilatéral.

21 avril 1928. — La faiblesse générale progresse rapidement. La diurèse est faible. Frottements pleuraux aux deux bases, davantage marqués du côté gauche. Gaïac dans les selles positif. On ordonne des tonicardiaques et des diurétiques.

22 avril 1928. — Le malade devient de plus en plus dyspnéique et angoissé. On donne de l'oxygène ; grande faiblesse cardiaque, se terminant dans la nuit par *exitus letalis*.

Le bulletin clinique porte comme phénomènes essentiels : ictère, splénomégalie, fragilité globulaire, urobilinurie, cholécystite ancienne, qui ont permis d'établir le diagnostic clinique d'ictère hémolytique congénital familial (5^e génération).

B. EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

Procès-verbal de l'autopsie (professeur Askanazy). Rapport 197-1928.

Homme de 1 m. 62 et 44 kgr. Etat de nutrition plutôt réduit. La peau faiblement brun-jaunâtre, assez forte pigmentation du scrotum et du mamelon et de la ligne blanche. Petites taches pigmentaires disséminées sur la peau abdominale. La peau de la figure fortement pigmentée en brun. Les sclérotiques sont jaunes. Faible œdème malléolaire. Lividité sur le dos. Abdomen un peu aplati.

Calotte crânienne : circonférence 52 cm. 1/2, diamètre asymétrique. Il manque la moitié droite de la suture coronaire tandis que la partie gauche est plus marquée que d'habitude à cet âge. Pas de suture frontale. La suture sagittale un peu en zig-zag. La substance diploïque est bien développée. Moelle rouge très accusée. Frontal 5 mm., occipital 6 mm. 5. Surface interne lisse. Les sillons méningés assez profonds. La dure-mère peu tendue. Petit caillot cylindrique dans le sinus longitudinal. Sous la dure-mère un peu de liquide fibreux sous forme de filaments légèrement ictériques. Méninges molles hyperémisées, bien œdématisées. Corps calleux pas bombé, liquide intra-ventriculaire un peu augmenté, incolore, légèrement rougeâtre. Cerveau : 1.240 gr. Sinus de la base : quelques caillots rouge-noir. Hypophyse plutôt petite, 0 gr. 04. Artères de la base : sans sclérose macroscopique, même dans la cavité gauche ; par contre, les artères sont bien remplies de sang coagulé. Ventricules légèrement dilatés, épendyme lisse, plexus rouge clair, septum lucidum un peu étiré. Troisième ventricule peu élargi. La glande pinéale de dimension ordinaire. Quatrième ventricule : faible dilatation des recessus latéraux. Cervelet : œdématisé, injection moyenne. Hémisphères œdématisés, peu injectés. Noyaux centraux œdématisés, anémiés.

Abdomen : Tissu adipeux sous-cutané 5 mm. Adhérences entre le grand épiploon et la paroi abdominale antérieure. Cette adhérence se trouve près de la région pylorique qui est encore adhérente au bord antérieur du foie. Adhérences entre le lobe droit du foie dans son bord antérieur et le diaphragme. Il y a, en outre, des adhérences

entre le grand épiploon et la surface de la rate, ainsi que le diaphragme voisin. Le grand épiploon est retroussé en haut et largement fixé sur la surface de la rate. La rate dépasse les fausses côtes de 13 cm. Le foie dépasse les fausses côtes de 1 doigt, la vésicule biliaire ne se voit pas; quelques gouttes de liquide dans le petit bassin, jaune foncé clair.

Intestin grêle contracté. Cæcum fixé. Appendice r.d.p.

Diaphragme : à gauche, bord supérieur 6°; à droite, bord supérieur 5°.

Thorax: cartilage costal jaune ambré, mais sans ossification; seulement par places, traces d'ossification. La moelle osseuse dans ces petites zones est rouge framboise. La plèvre gauche est oblitérée, à droite, *idem*. Thymus ne se voit plus. Dans le médiastin antérieur, un petit groupe de ganglions, jusqu'au volume de petits haricots; tous de teinte rouge à peu près teinte rate normale. Tissu adipeux médiastinal peu développé. Sur le péricarde pariétal et viscéral, il y a des dépôts de fibrine qui forment des réseaux ou des lamelles entre les 2 feuillets péricardiques. La fibrine aussi bien que le liquide péricardique nettement ictérique. La séreuse péricardique par places est nettement injectée; en outre, sur la face antérieure du cœur, un épaississement fibreux sous forme d'une bande tortueuse de 4 à 5 mm. de largeur, placé sur le ventricule droit; de plus, une adhérence fibreuse entre la pointe du cœur gauche et le péricarde du ventricule droit. *Cœur* : 440 gr. augmenté de volume. Tissu adipeux sous-péricardique bien développé. Cœur, mesure des ventricules : 11 cm. de long, 13 cm. de large et 4 cm. 5 de hauteur. Tricuspidé 3 doigts. Beaucoup de caillots couennéux dans le cœur droit qui est dilaté, aussi bien que le ventricule gauche. Mitrale 2 doigts. Myocarde plus ferme à droite qu'à gauche, 5 mm. à droite, 10 mm. à gauche, rouge-brunâtre, trouble. Muscles papillaires trabécules charnus à droite nettement hypertrophiés.

Botal : perméable. Valvules : à droite rien de particulier, à gauche, la valvule aortique postérieure est en partie sclérosée, depuis la ligne de fermeture jusqu'au bord libre. Mitrale : rien de particulier. Myocarde : sans foyer.

Aorte : 75 mm. avec quelques petites taches graisseuses. Coronaires : sans traces de sclérose.

Poumon gauche : entièrement adhérent. Le pôle supérieur de la rate s'avance passablement vers la base du poumon qui est comprimé. En sortant le poumon gauche on constate une masse rouge framboise derrière l'œsophage, rétro et latéro-aortique, sur la colonne vertébrale, qui fait hernie dans la cavité pleurale gauche et qui forme une masse proéminente en plateau de 6, 3, 5 cm. 5. A la surface de cette masse quelques noyaux de couleur cerise proéminent librement. Les noyaux précités ne sont pas fixés sur le poumon. Tissu pulmonaire très œdématié, anémié, dans le lobe inférieur, rouge pâle. Artère pulmonaire, rien de particulier. Bronches : faiblement dilatées, vers la périphérie, à muqueuse rouge clair. *Poumon droit* : partout adhérent, tissu pulmonaire œdématié. L'ictère marqué dans les parties anémiées du lobe supérieur, lobe inférieur rouge clair. Artères : rien de particulier. Bronches comme à gauche. Très peu de sécrétions muqueuses sur les bronches. Pas de ganglions au hile du poumon gauche, quelques ganglions anthracosiques au hile du poumon droit.

Rate : La queue du pancréas touche la rate à 6 cm. du pôle supérieur et une deuxième fois à 10 cm. du pôle inférieur. La première région d'attachement correspond à un angle du pancréas qui a une forme angulaire, elle est, par une adhérence, retirée en haut au milieu de son corps. L'artère pancréatique tortueuse, sa lumière près du hile de la rate a à peu près 5 mm. de diamètre. La surface de la rate est voilée d'un côté par les adhérences, d'autre part, par quelques plaques fibreuses sclérosées de consistance cartilagineuse qui sont implantées dans la capsule. Seulement une partie du pôle inférieur montre une capsule à peu près normale et c'est là que l'on remarque une coloration pseudo-mélanique tout à fait noire. La rate a les mesures suivants : 27/15/7 cm. Sa consistance est ferme. Les plaques sclérosées sont disséminées à la surface et ont des dimensions différentes variant entre un grain de poivre et des plateaux de 1 à 2 cm.

La rate pèse 1.820 gr., sa consistance est augmentée. A la coupe : pulpe rouge framboise, avec légère teinte bru-

nâtre, trabécules visibles. Follicules petits. Il n'y a pas de foyers bruns à la coupe dans le tissu splénique, mais la capsule épaissie par-ci par-là teintée en brun. Coloration noire de la rate après addition de sulfure d'ammonium.

Surrénale gauche : petite. Ecorce mince, pauvre en lipoides. Centre autolysé. Zone pigmentaire très marquée, 3 gr. 95. Epaississement fibreux du méso de l'S iliaque. Pas de sac herniaire. Le long de l'aorte, il y a un paquet de ganglions lymphatiques de couleur rouge framboise variant de taille entre un petit haricot et une bonne cerise. Les ganglions sont le plus nombreux derrière le pancréas, ils diminuent ensuite vers la bifurcation. Urètre pas dilaté.

Rein gauche : capsule se détache passablement, avec quelques adhérences, peu de kystes à la surface, consistance légèrement augmentée. 12/5/3 cm. 5. Ecorce gris-rosé, pyramides un peu plus pâles. Ecorce à peu près 8 mm. Muqueuse du bassinet anémiée. Reins pèsent 270 grammes.

Pancréas : gris-rosé, assez ferme, structure ordinaire. Duodénum matières biliaires. Muqueuse pâle.

Estomac : également contenu biliaire. Cave inférieure, rien de particulier. La partie supérieure du duodénum est étroite mais perméable. Les canaux cholédoque et cystique sont larges et contiennent un peu de bile trouble. La vésicule biliaire a à peu près le volume d'une fève et se présente sous forme d'un morceau de tissu conjonctif, flasque avec traces de lumière. Dans cette petite vésicule biliaire atrophiée, il n'y a ni contenu biliaire, ni calcul. Muqueuse de l'estomac gris-rougeâtre épaissie.

Foie : poids 2.020 gr. Ganglions mésentériques tuméfiés, pas plus rouges que d'habitude. Le foie montre un épaississement fibreux cicatriciel, sur le lobe droit. Mesures : 26/16/9 cm., couleur rouge-brunâtre, pigmentation en noir après addition de sulfure d'ammonium. Consistance ordinaire.

Rein droit : la capsule se détache un peu difficilement, surface gris-rosé, petits kystes. 10,5/5/3 1/4 cm., consistance un peu augmentée. Ecorce, 4 à 5 mm. Ecorce et pyramides rouge clair. Muqueuse bassinet anémiée. Sang

coagulé dans l'aorte ascendante, sur sa paroi quelques taches graisseuses.

Surrénale droite : comme à gauche petite en autolyse, peu de lipoïde, beaucoup de lipo-fuchsine. Poids : 7 gr. 6.

Sternum : moelle rouge framboise.

Colonne vertébrale : on sort la colonne thoracique avec la tumeur mentionnée plus haut. La tumeur se trouve, en effet, derrière la plèvre et descend directement jusqu'au périoste des corps vertébraux, mais ne paraît nulle part pénétrer dans la substance osseuse. A la coupe : elle présente un tissu rouge framboise, mou, humide, tremblotant et se compose de plusieurs noyaux qui, après leur sortie, ont une longueur de 10 cm. 5. Il est possible que ce paquet corresponde à un paquet de ganglions rétro-péritonéens plus œdématiés et plus tuméfiés que les ganglions que l'on a rencontrés dans la région rétro-péritonéale. La moelle osseuse des vertèbres est rouge aussi foncée que les ganglions. La moelle des vertèbres est rouge foncé. Pas de sclérose osseuse. Toute la moelle osseuse dans le fémur est rouge framboise foncé.

Tibia : moelle osseuse rouge framboise du haut en bas.

Organes du cou : follicules de la base de la langue : dimensions ordinaires. Amygdales de dimensions ordinaires. Œsophage : rien de particulier. Pharynx faiblement injecté, jusqu'à la base de la langue on rencontre des ganglions peu tuméfiés, mais souvent rouge foncé. La moelle osseuse dans le cartilage ossifié du larynx, il y a un polype à large pédicule près de la commissure antérieure, qui est rouge au fond et blanchâtre à l'extrémité libre, il a une longueur de 5 mm., une épaisseur de 3 à 4 mm.

Parathyroïdes : taille ordinaire, couleur ordinaire. Thyroïde : 25 gr. Sur l'épiglotte, petit kyste.

Organes du bassin : vessie, rien de particulier. Prostate petite.

Vésicules séminales, rien de particulier. Rectum : rien de particulier. Testicules : un peu de liquide séreux dans la cavité vaginale, testicules de couleur brune sans modification.

Ganglions de la trachée : volume d'un gros pois, en partie rouges.

Thyroïde à la coupe : pas de noyaux, tissu gris-rougeâtre.

Intestins : contenu du grêle : bile. Muqueuse de l'intestin grêle, rien de particulier, gris-rosé. Dans l'iléon supérieur, cependant, un petit nodule de la muqueuse de consistance dure, d'aspect d'un carcinoïde, du volume d'un grain de poivre. Un deuxième nodule du même aspect un peu plus bas dans l'iléon. Matière brun foncé, liquides dans le gros intestin dont la muqueuse est pâle.

On est frappé par l'aspect du sang coagulé dans la plupart des vaisseaux.

Culture de la rate : Au bout de 24 heures, dans le bouillon et sur gélose : streptocoques.

Diagnostic anatomique : Ictère. Splénomégalie avec péricardite adhésive. Tuméfaction des ganglions rétro-péritonéaux rouge foncé. Masse rouge foncé rétro-pleurale, probablement de nature ganglionnaire. Moelle osseuse partout rouge foncé dans tout le fémur et le tibia. Ancienne cholécystite avec atrophie de la vésicule. Pleurésie ancienne double avec oblitération des cavités. Ancienne adhérence péricardique. Poussée récente de péricardite séro-fibrineuse. Dilatation et hypertrophie des ventricules. Polype du larynx. 2 petits nodules sur la muqueuse de l'intestin grêle.

Les examens microscopiques

MOELLE OSSEUSE. — Colorations employées : Hématoxyline-éosine, May-Grunwald, Giemsa, van Gieson, Pappenheim, Dominici, Turnbull et Perls.

Côtes (frottis) : Très peu de cellules graisseuses. On est frappé par le grand nombre des normoblastes qui sont tous sensiblement de même grandeur. Presque dans chaque champ, on reconnaît 2 ou 3 myéloblastes. Les myélocytes et métamyélocytes sont nombreux. Les cellules éosinophiles à noyau arrondi ou bilobulé se trouvent plus fréquemment que dans une moelle normale. 39 p. 100 de tous les éléments blancs nucléés donnent la réaction de peroxydase. L'hémosidérine se voit sous forme de grains brunâtres extra-cellulaires et parfois comme fines granulations à l'intérieur d'éléments nucléés.

Coupes (à la limite entre cartilage et os costal) : La moelle ne contient que de très rares cellules adipeuses juste à la limite entre os et cartilage, partout ailleurs, le tissu adipeux a tout à fait disparu. La couche osseuse corticale est plutôt pauvre en noyaux. A un endroit, cependant, il y a une bandelette fibreuse partant du périoste, pénétrant à l'intérieur de la masse osseuse et contenant un grand nombre de vaisseaux. Dans ces lumières vasculaires, il y a un groupement de cellules nucléées. Les couches adventitielles des vaisseaux ne montrent aucun élargissement. Dans la travée fibreuse, en outre, nous rencontrons un amas de grandes cellules arrondies bourrées de grains d'hémosidérine.

A plusieurs places, il existe des corrosions lacunaires de l'os. Toutefois, les ostéoclastes y sont rares. Le tissu médullaire est compact, très riche en cellules. Il s'agit là d'une moelle érythroblastique (à la numération nous trouvons une prépondérance des hématies nucléées : 35 % de tous les éléments cellulaires). Le nombre des mégacaryotes n'est pas augmenté, plutôt diminué. Les cellules hémosidérophères sont nombreuses, surtout à proximité immédiate des trabécules osseux. Beaucoup de corpuscules de Russel. Dans les colorations de Turnbull et Perls : pigment extra, mais surtout intra-cellulaire, très abondant. Le bleu de Prusse fait ressortir un grand nombre de formations pseudo-mycéliennes, segmentées à double contour, se terminant souvent par des renflements sphériques.

Vertèbres (coupes) : La plaque terminale a une largeur variable. Elle est rarement interrompue. Les zones d'interruption sont occupées par la substance médullaire riche en cellules sidérophères. Le périoste est formé par un tissu conjonctif riche en grandes cellules contenant de l'hémosidérine. Ces cellules pigmentaires peuvent être disséminées diffusément, mais se rencontrent de préférence dans les zones périvasculaires. On note, en outre, la présence de foyers hémorragiques anciens et récents dans le périoste. Les dépôts (hémosidérine) de pigments ferrugineux bordent souvent les trabécules osseux. Les cellules globulifères sont très nombreuses et à la périphérie et au centre du corps vertébral.

Les myélocytes parfois se trouvent groupés en foyers

arrondis ou allongés, séparés les uns des autres par des travées compactes d'érythroblastes. Dans certaines régions des coupes, l'érythrophagie est énorme. Nous constatons une hypertrophie de la substance médullaire noble allant jusqu'à la disparition totale du tissu adipeux. Les sinus veineux capillaires sont très larges et se distinguent par la taille des cellules globulifères. Les capillaires artériels sont accompagnés de larges bandelettes d'érythroblastes.

La coloration de Turnbull révèle une abondance du pigment ferrique souvent sous l'aspect de « champignons fantômes ».

Cartilage thyroïde ossifié : La moelle contient un peu plus de graisse que les autres cavités médullaires examinées. L'hémossidérine fait presque défaut.

Moelle du fémur (frottis) : belle moelle érythroblastique, nombreux normoblastes en caryorhexis, d'autres avec figures de mitose. Amas de grains d'hémossidérine dans de grandes cellules phagocytaires et globulifères parfois un peu étirées par le frottis. Myéloblastes avec noyaux à plusieurs nucléoles, quelquefois en mitose.

Coupes (May-Grunwald-Giemsa, Unna-Pappenheim). Dans bien des champs, aucune cellule grasseuse. Les vaisseaux sanguins partout un peu dilatés. Les capillaires veineux en général sont larges, contenant un assez grand nombre de leucocytes. Les parois des artérioles sont intactes. Le parenchyme est formé par des traînées d'érythroblastes alternant avec des colonnades composées de myéloblastes et myélocytes dont un grand nombre sont des éosinophiles. Par places tous ces éléments se trouvent davantage mélangés. Les mégacaryocytes sont plutôt diminués de nombre. Nous n'avons pas trouvé de mégaloblastes, ni de microblastes.

Les follicules lymphatiques ne sont pas rares, la plupart dépourvus de centre germinatif. Le pigment brun (ferrugineux) est assez régulièrement réparti dans les cellules réticulaires. Au fort grossissement on reconnaît dans chaque champ au moins une douzaine de cellules réticulaires chargées de granulations brunâtres. A côté de ces cellules à granulations pigmentaires, il existe d'autres éléments phagocytaires, plus volumineux, contenant des particules pigmentaires et parfois jusqu'à 15 et 18 hématies.

C'est dans ces éléments globulifères que nous observons la dégradation progressive du globule rouge. A côté des hématies encore intactes, saturées d'hémoglobine, il y a des formes pâles (« Schaltenformen ») plus ou moins dépourvues de leur hémoglobine et montrant des degrés variables de déhiscence et de fragmentation. La coloration de May-Grünwald-Giemsa fait bien ressortir les variations de l'affinité tinctoriale de ces éléments figurés (en voie de désintégration). En dehors de ces cellules phagocytaires, nous n'avons trouvé par aucune méthode (May-Grünwald-Dominici) des variations de la colorabilité des hématies. Les réactions de Turnbull et Perl nous prouvent la nature ferrugineuse du pigment qui se trouve en abondance.

Moelle du tibia : La structure est excessivement compacte. Pas de traces de tissu adipeux. Le caractère érythroblastique (aussi dans les frottis) est encore davantage marqué que dans le fémur. Les éléments cellulaires sont serrés les uns contre les autres.

Tantôt ce sont des groupes d'érythroblastes, dont beaucoup d'éosinophiles qui dominent le champ de vue. Les réseaux capillaires veineux se présentent comme des fentes larges, remplies d'hématies et de leucocytes, leur endothélium par places est tuméfié. Les mégacaryocytes sont un peu plus nombreux que dans la moelle du fémur, mais leur nombre n'atteint pas le chiffre normal. A l'immersion, nous distinguons dans certaines régions de la coupe une assez grande quantité d'érythroblastes en caryorhexis ainsi que quelques formes de mitose. Par-ci par-là, il y a des plasmacytes (Unna-Pappenheim) et de nombreux corpuscules de Russel. Le pigment ferrugineux est abondant, parfois accumulé dans de petits îlots (pigment) brunâtres, le plus souvent contenu comme granulations dans les cellules réticulaires tuméfiées ainsi que dans les cellules réticulaires globulifères. Celles-ci montrent fréquemment une teinte bleuâtre diffuse dans les coupes traitées par la réaction de Turnbull.

BOITE CRANIENNE. — On est frappé par l'absence de cellules adipeuses dans la moelle. Il existe une certaine hyperplasie des capillaires veineux ; ceux-ci sont gorgés de sang. Le parenchyme médullaire est composé de larges

zones d'érythroblastes alternant avec d'autres régions où les myéloblastes prédominent. Certaines parties des coupes sont caractérisées par une dissémination diffuse des éléments parenchymateux. Parmi les érythroblastes nous distinguons au fort grossissement un grand nombre de cellules en caryorhexis.

Les mégacaryocytes sont rares. Les canaux de Havers sont larges, la répartition des éléments du parenchyme y est partout le même. Très fréquemment on observe des amas de globules rouges en dehors des lumières vasculaires. Dans le réticulum de la moelle nous voyons des cellules volumineuses contenant des globules rouges. Dans certains canaux de Havers, surtout au niveau de la table interne, le parenchyme médullaire est remplacé par un tissu conjonctif fortement vascularisé.

La paroi de ces vaisseaux en général est riche en noyaux. Il existe des travées osseuses qui sont bordées d'une couche mince teintée en rose par l'hématoxyline-éosine et ressemblant à une bordure ostéoïde.

Les ostéoclastes ne se rencontrent que très rarement le long de la couche osseuse. Tandis que l'endoste n'est nullement élargi, nous remarquons déjà, au grossissement à la loupe, que le tissu conjonctif périostal de la surface pénètre profondément dans l'intérieur de la couche osseuse. A certaines places de la coupe, ce tissu conjonctif occupe même les 4/5 de toute la largeur de la couche osseuse. Ainsi nous observons en pleine substance corticale des îlots de tissu conjonctif dépourvu de toute hématoïèse avec de très rares ostéoclastes au bord. Dans le tissu conjonctif à la limite de la substance osseuse, on rencontre de petites bandelettes composées de particules calcaires. Les colorations de Turnbull et de Perls mettent en évidence le pigment ferrugineux en pleine substance médullaire soit sous forme de petites boules bleues d'où partent des filaments bleus, segmentés, à double contour, d'apparence creuse, soit sous forme de granulations bleues ou d'une coloration bleue diffuse dans les cellules réticulaires. Dans le périoste proliférant, il y a des traînées de cellules sidérifères.

RATE. — *Frottis* : abondance d'hématies bien conservées, très rarement nucléées. Pas de micro-, ni macro- ou

mégaloocytes. Pigment brunâtre sous forme de petites granulations en proximité immédiate de cellules allongées (artificiellement étirées par le frottis).

Coupes : la capsule par places un peu épaissie, sans signes inflammatoires. Les trabécules partout moyennement développés, leurs grandes artères nullement sclérosées. Les artères en général en très bon état (malgré l'âge plutôt avancé du malade). Follicules de taille habituelle, l'un ou l'autre atrophique, mais la grande majorité bien conservée sans trace de fibrose. Leurs artères centrales sont grêles, sans modification de leur paroi. C'est la pulpe qui occupe la plus grande partie du tissu splénique.

Elle est uniformément gorgée d'hématies qui ne font pas voir des modifications morphologiques ou tinctoriales notables (coloration de Dominici). Le système réticulaire de la pulpe est fin.

Les sinus de la rate sont collabés, sinueux, nettement rendus visibles par leur épithélium, qui, en proéminant dans les lumières vides, semblent un peu plus haut que d'habitude.

Le pigment brun dans la rate est abondant. Il se voit aisément dans les coupes non colorées par l'hématoxyline-éosine. Les méthodes de Perl et Turnbull confirment sa nature ferrugineuse. A bien des places, l'hémossidéridine est localisée surtout au bord des sinus, soit sous forme de fines granulations intra-cellulaires, soit sous forme de particules hémossidéridiniques libres.

Le pigment s'appuie volontiers contre les trabécules et les follicules, mais on le rencontre aussi, groupé en petits amas, en pleine pulpe. Au fort grossissement, on voit facilement les fines granulations bleues dans les cellules endothéliales des sinus. Les zones périphériques des follicules contiennent parfois des cellules réticulaires chargées de pigment, et certains follicules sont entourés d'un petit rempart pigmentaire. A côté des particules d'hémossidéridine irrégulièrement réparties dans le tissu splénique, nous rencontrons ce pigment dans les nombreux foyers sidéro-fibreux qui caractérisent nos préparations. Il s'agit là de petites zones assez nettement délimitées, formées par un tissu fibreux dense, très pauvre en noyaux, contenant un certain nombre de vaisseaux néoformés. Certaines artè-

rioles y sont plus volumineuses et font voir un début de hyalinisation de leur média. A d'autres endroits, les vaisseaux sont collabés et entourés de grains d'hemosidérine. Les coupes non colorées nous montrent aisément les granulations d'hemosidérine dans les nodules sidéro-fibreux, associées à un autre pigment ferrugineux. Ce dernier se présente sous forme de particules allongées, de couleur jaune-verdâtre légèrement translucide, groupées soit en petits buissons, soit en chaînettes avec segments de longueur inégale. Certaines particules ont une forme arrondie ou ovale. En ajoutant sous la lamelle à une coupe à congélation du molybdénate d'ammonium additionné de HNO_3 , on voit apparaître, instantanément dans les foyers sidéro-fibreux, des petits cristaux jaunâtres, graciles, ayant la forme caractéristique des cristaux de phosphate. Dans les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, on retrouve les mêmes dépôts pigmentaires se dessinant encore plus nettement sur le fond teinté.

En plus, nous y rencontrons des travées bleu foncé, tantôt sinueuses, tantôt rectilignes et bifurquées, souvent dans l'entourage immédiat d'un vaisseau et se continuant parfois par des faisceaux colorés en rouge par l'éosine. A quelques endroits rares de ces nodules, il existe des filaments segmentés, teints en bleu clair, ayant un aspect hyalin et donnant l'image d'un double contour. L'examen des coupes traitées d'après la méthode de Turnbull nous permet de voir le pigment de fer sous des aspects morphologiques différents. Dans les nodules fibreux on reconnaît premièrement des cellules du stroma qui sont bourrées de granulations bleues. Deuxièmement, ce sont des faisceaux et des travées bleues, rarement isolés, le plus souvent abondamment enchevêtrés et correspondant d'une part à des fibres collagènes rigides, d'autre part à des travées hyalinisées. La plus grande partie du pigment cependant est représentée par des formations sphériques, de taille différente. A côté de boules bleues à surface lisse, on en distingue d'autres, entourées d'une couronne de petites granulations. Presque de chacune de ces boules partent des filaments bleus, sinueux, d'apparence à double contour, creux, parfois avec traits de segmentation, parcourant dans tous les sens le tissu splénique et traversant même les lumières vasculaires. Très souvent, les filaments se terminent par un renflement sphérique.

En traitant des coupes non colorées successivement avec le sulfure d'ammonium et le ferricyanure de potassium additionné d'acide chlorhydrique, nous voyons naître sous le microscope, dans les foyers sidéro-fibreux, des boules bleues, et à leur surface apparaît spontanément, comparables à des fusées, des filaments bleus qui, une fois fixés, donnent en partie l'image de « champignons fantômes ».

Les fibres élastiques (coloration de Weigert) sont régulièrement réparties dans la capsule et dans les trabécules de la rate. Traces de tissu élastique autour des artérioles de la pulpe. Les différentes couches élastiques des artères sont intactes. Les colorations de van Gieson et de Giemsa ne révèlent pas de particularités. Les coupes traitées par le colorant d'Unna-Pappenheim montrent quelques traînées de plasmotocytes en proximité immédiate des follicules ; dans le système trabéculaire, on distingue par-ci par-là de tout petits groupements plasmotocytaires.

FOIE. — Le tableau microscopique est dominé par de grosses cellules bourrées d'hémossidérine occupant surtout les espaces de Kiernan. A l'intérieur des lobules, les cellules de Küppfer sont parfois géantes, plus ou moins remplies par le pigment ferrugineux. Dans le voisinage des veines centrales, on les rencontre encore assez souvent, soit isolées, soit groupées. Dans les coupes colorées à l'hématoxyline-éosine, le pigment a une couleur brun foncé. Cependant, il existe des cellules de Küppfer ne contenant que des traces de pigment. Les réactions de Turnbull et de Perl confirment la nature ferrugineuse de ce pigment. Le protoplasme des cellules parenchymateuses est beaucoup moins riche en hémossidérine. Dans certaines parties de la coupe, le pigment dans les cellules hépatiques, au lieu d'être groupé autour du noyau, se trouve accumulé sur les bords qui longent les capillaires biliaires. Ainsi, on reconnaît dans les travées hépatiques des lignes parallèles, bleues, délimitant les fentes biliaires.

Dans une autre coupe, colorée par la méthode de Turnbull, la paroi entière d'une petite veine est colorée en bleu. Le tissu conjonctif autour des canalicules biliaires par place est épaissi et condensé (Van Gieson). Mais en général pas d'augmentation notable de ce tissu dans les espaces de Kiernan. Les « Gitterfasen » ne sont ni aug-

mentées en nombre ni élargies. Dans quelques coupes on remarque des amas de lymphocytes dans le tissu conjonctif périportal. Il y a en outre des capillaires avec leucocytose faible. Les colorations de May-Grünwald-Giemsa et de Unna-Pappenheim ne montrent rien de particulier. Nulle part il n'existe de signes d'une hématoïose.

REINS. — Dans la zone corticale on reconnaît les tubes contournés par endroits un peu dilatés et remplis de matière granulaire. Ces canalicules se distinguent bien, par leur grandeur et par leur épithélium en brosse, des autres tubes qui, eux, sont tapissés par un épithélium cubique à noyaux très foncés et représentent les parties intermédiaires et les anses de Henle. Dans les préparations traitées par la méthode Turnbull, ce sont surtout les cellules épithéliales des parties descendantes des anses qui contiennent des granulations bleues. Certaines cellules épithéliales des tubes contournés et 2 cellules du revêtement d'une anse glomérulaire sont également chargées de pigment ferrugineux. Dans les canalicules, de rares cylindres, surtout lorsqu'on se rapproche des pyramides. Desquamation épithéliale dans les tubes collecteurs. Beaucoup d'artères avec hyalinisation de leur média, l'intima étant partout intacte. Stroma rénal sans particularités.

GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉTRO-PÉRITONÉAUX (*racine du mésentère*). — Ces ganglions sont composés de plusieurs noyaux, réunis par un tissu conjonctif lâche, riche en cellules adipeuses. La capsule ganglionnaire est mince, elle consiste en quelques fines lamelles fibreuses. Les travées conjonctives qui partent de la capsule vers l'intérieur du ganglion sont partout très grêles.

A la périphérie du ganglion, on reconnaît de rares follicules lymphatiques, dépourvus de centre germinatif. Partout ailleurs on voit des bandelettes de tissu lymphatique, séparées les unes des autres par des lacs sanguins. Ceux-ci, dans leur totalité, occupent autant de place que le tissu lymphatique du ganglion. Il s'agit là en partie de sinus lymphatiques élargis, en partie de véritables espaces sanguins délimités par une mince couche endothéliale dont les cellules sont chargées de très fines granulations brunâtres donnant les réactions du pigment ferrugineux. A bien des endroits l'endothélium limitant fait défaut. Par place, on distingue un réticulum fin, semblable à celui de

la pulpe splénique, contenant dans ses mailles en abondance des éléments figurés du sang dont la majeure partie est formée par des hématies ; plus rarement nous y rencontrons des normoblastes.

A côté des globules rouges, nous voyons en grand nombre des représentants de la série blanche, bien reconnaissables dans les préparations colorées par la méthode panoptique de May-Grünwald-Giemsa. A côté de nombreux éosinophiles, il existe de rares myéloblastes, des myélocytes et des métamyélocytes. Très fréquemment, nous trouvons des cellules globulifères contenant jusqu'à 20 hématies entières ou plus ou moins désintégrées.

Les cellules érythrophages se voient également dans certains capillaires élargis. Certaines zones de ces lacs sanguins ont une ressemblance frappante avec la moelle rouge érythropoïétique de notre cas, l'érythrophagie cependant y est encore plus prononcée que dans les coupes de la moelle du fémur ou du tibia. Les colorations de Turnbull et de Perl font ressortir des petites granulations bleues dans le tissu capsulaire, dans certaines cellules endothélio-réticulaires et dans les érythrophages.

NOYAUX MÉDULLAIRES HÉTÉROTOPES PRÉVERTEBRAUX. — Dans la préparation fraîche, il y a un pigment brun clair, extra- et intra-cellulaire, ainsi que beaucoup de cellules à granulations réfringentes.

Frottis (coloration de May-Grünwald-Giemsa). On voit de grosses cellules arrondies, parfois un peu étirées, à noyau clair. Leur protoplasme contient des hématies agminées, à coloration variable selon le degré de leur conservation. Dans certaines de ces cellules globulifères, les grains d'hémosidérine existent de toute taille à côté de globules rouges, dans d'autres cependant, le pigment ferrugineux remplit à lui seul tout le contenu de la cellule. Le pigment extra-cellulaire existe, mais il est beaucoup moins abondant que celui lié aux cellules. Les globules rouges sont très nombreux, formes aniso-poïkilocytiques, rarement des corpuscules de Jolly. Affinité tinctoriale bonne. Parmi les cellules nucléées, notons : 1° des normoblastes, quelques-uns en division ; 2° des éléments à noyau rond, bleu-violet, de structure assez homogène sans nucléoles, avec anneau protoplasmique plutôt mince.

Le protoplasme lui-même de couleur bleue avec de très fines granulations irrégulièrement réparties ; 3° des myéloblastes, noyaux avec 4 ou 5 nucléoles ; 4° myélocytes dont passablement d'éosinophiles, un seul basophile dans toute la préparation ; 5° des polynucléaires adultes ; 6° cellules géantes, quelques-unes avec pigmentation brunâtre ; 7° cellules mononucléaires rares à noyau condensé, légèrement excentrique, protoplasme de couleur bleu bluet. La réaction de peroxydase était positive pour 24 p. 100 des éléments nucléés. Dans les frottis homogènes, nous avons trouvé dans un champ de vue sur 276 hématies, 47 éléments nucléés dont 23 cellules de caractère lymphocytaire, 10 myélocytes (2 éosinophiles), 5 normoblastes, 3 neutrophiles adultes, 3 cellules à caractère non définissable (pro-érythroblastes, 2 éosinophiles adultes et 1 myéloblaste).

Dans les coupes : au bord il existe une sorte de capsule très mince. Les minces lamelles conjonctives y sont dissociées soit par de petites nappes de globules rouges, soit par des amas d'hémosidérine. Ce sont les zones périphériques des préparations qui se distinguent particulièrement par leur richesse en globules rouges et en pigment ferrugineux dont la plupart est emmagasiné dans des cellules phagocytaires. Il s'agit là de cellules assez volumineuses, à noyau souvent poussé à la périphérie, et dans la plupart on voit, à côté des grains d'hémosidérine, des hématies englobées. Dans certaines cellules globulifères, on compte jusqu'à 18 globules rouges avec un degré d'altération plus ou moins marqué. Celle-ci se traduit, et par la modification de leur aspect morphologique, et par des différences notables de leur colorabilité (hématoxyline-éosine, May-Grünwald-Giemsa).

Les coupes sont parcourues par des foyers tantôt arrondis, tantôt allongés et bifurqués, composés de cellules plutôt petites à caractère lymphocytaire. Dans certaines parties, il y a des cellules plus volumineuses à noyau plus clair, disséminées au milieu des traînées lymphocytaires. La présence de ces zones lymphatiques s'impose comme une sorte de structure organoïde. Dans les autres secteurs de la préparation, l'aspect change. Nous voyons là un réticulum excessivement fin, coloré en rouge par le van Gieson. Les cellules réticulaires sont souvent tumé-

fiées, chargées d'hémosidérines, quelques-unes sont globulifères. Entre les mailles réticulaires, nous trouvons des amas cellulaires denses comme dans les coupes de la moelle du fémur et du tibia de ce cas. La composition cellulaire de ces réseaux varie un peu selon les différents endroits examinés. Dans les petites ruelles de globules rouges qui s'y trouvent, nous distinguons quelques normoblastes (Giemsa, Laveran). Les myélocytes sont représentés par beaucoup de cellules éosinophiles. Certaines régions sont caractérisées par une véritable éosinophilie, elles renferment aussi un grand nombre d'éosinophiles adultes. Par-ci par-là, un myéloblaste. Les cellules lymphoïdes qui se trouvent mêlées parmi les éléments de la série myéloïde, sont parfois très serrées et par ce fait légèrement aplaties ou déformées. Les mégacaryocytes ne sont pas rares, — dans certains champs on en distingue jusqu'à 4, souvent ils contiennent de l'hémosidérine. Rarement, on rencontre un mégacaryocytoblaste. Les cellules plasmotocytaires apparaissent rarement dans les préparations d'Unna-Pappenheim.

Les mitoses dans toutes les coupes examinées sont fréquentes. Nous voyons quelques fentes tapissées d'un endothélium. Elles contiennent des éléments lymphatiques (lymphoïdes). Les capillaires sanguins qui cheminent partout discrètement entre les réseaux cellulaires montrent quelquefois une leucocytose. Les colorations d'après Perl et Turnbull (coloration du fond par le carmin d'alun), démontrent l'énorme richesse du tissu en pigment ferrugineux surtout dans la région corticale. Dans certaines cellules globulifères, on peut suivre toute la gamme de la désintégration des hématies. Dans une même cellule, les globules teintés en rose pâle et les globules ou leurs fragments ayant perdu leur hémoglobine se voient à côté des granulations bleues.

Dans d'autres préparations, cette coloration bleue indiquant la présence de fer est plus diffuse. Dans toutes les coupes nous avons vu des corpuscules de Russel,

CARCINOÏDE DE L'ILÉON. — Noyau qui fait hernie dans la lumière intestinale, revêtu par places d'un épithélium encore bien conservé. A d'autres endroits il n'existe plus que la charpente des villosités, l'épithélium étant des-

quamé. Le nodule lui-même est formé par un réseau de tissu conjonctif plutôt lâche dont les mailles sont occupées par des formations glandulaires arrondies ou sinueuses, tapissées en général par plusieurs couches de cellules épithéliales. Là, où il n'y a qu'une seule rangée de cellules, on reconnaît leur caractère cylindrique, leur protoplasme clair, granuleux, leur noyau rond, basal, riche en chromatine, parfois en division. Le contenu des lumières est mucoïde, tantôt granuleux, tantôt homogène. Le stroma ambiant n'est pas très vascularisé, mais riche en infiltrations lymphocytaires qui s'étendent aussi dans la muqueuse et sous-muqueuse du voisinage du carcinomateux. Le stroma des villosités contient quelques éosinophiles. Les couches musculaires sans modifications.

CAPSULES SURRÉNALES. — Corticale et médullaire sont de structure assez normale. A un endroit, empiétant et sur la fasciculée, et sur la réticulée, on remarque une infiltration en foyer, composée de cellules rondes. L'écorce est moins riche en lipoides que normalement, par contre la zone réticulée, avec ses cellules chargées de pigment lipofuscinique, est très largement développée. Dans la corticale, les capillaires sont plutôt riches en sang, dans la médullaire il existe une véritable hyperémie. Parfois une légère leucocytose dans le réseau sanguin. A certaines places, en pleine médullaire ou à la limite de la zone médullaire, on observe dans plusieurs fentes vasculaires dilatées, à côté d'hématies et de globules blancs, de grosses cellules, un peu irrégulières, contenant du pigment ferrique sous forme de petites granulations. Les cellules endothéliales des vaisseaux de cette région sont bourrées de très fines granulations brunâtres donnant la réaction du fer.

AMYGDALES BUCCALES. — L'épithélium pavimenteux de surface est parcouru par des polynucléaires. A deux endroits, il existe des cryptes encapsulées contenant de l'épithélium desquamé. Le tissu lymphatique est normalement développé avec de très rares cicatrices. Centres germinatifs avec cellules en déhiscences. Vaisseaux hyperémiques avec leucocytose. Petites hémorragies là où le tissu lymphatique amygdalien touche sa loge fibreuse. Les extravasations sanguines sont souvent bordées par des bandelettes de pigment hémossidérinique.

THYROÏDE. — Les follicules de taille moyenne, séparés les uns des autres par des trames de tissu conjonctif bien vascularisées. Ils sont remplis par de la substance colloïde qui contient souvent des boules de mucine. D'autres follicules ne contiennent que des amas de mucine. L'épithélium consiste en une rangée de cellules, aplatis par le contenu folliculaire.

POUMONS. — Parenchyme d'aspect œdédié. Beaucoup d'alvéoles dilatées, remplies par une matière homogène, teintée faiblement en bleuâtre dans les coupes traitées avec hématoxyl.-éosine. Les cellules alvéolaires desquamées contiennent un pigment brun, donnant la réaction du fer. Dans certaines cellules phagocytaires, il existe un mélange de pigment anthracosique et d'hémosidérine. Dans les coupes colorées par le Turnbull, on voit alors de très fines particules noires à côté des dépôts de pigment sanguin teintés en bleu. Dans le stroma, les 2 pigments se trouvent, soit isolés dans les phagocytes, soit réunis dans des traînées péribronchiques et périvasculaires. Au fort grossissement, on reconnaît bien que les grains d'hémosidérine sont groupés autour des particules de charbon. Système des bronches sans particularités. Vaisseaux avec leucocytose, dans quelques petites lumières vasculaires, un début de thrombose.

CŒUR. — Mince lame de fibrine sur l'épicaide. Les noyaux dans les cellules adipeuses du péricarde sont rares. Beaucoup de fibres myocardiques hypertrophiées. Pigment brunâtre (lipofuscine) autour des noyaux.

PANCRÉAS. — Le parenchyme de structure habituelle. Ilots de Langerhans nombreux. Stroma avec beaucoup de cellules fusiformes, remplies d'un pigment brunâtre, ne donnant pas de réaction ferrique. Dans la paroi de certaines artères, il existe de semblables cellules pigmentées.

VÉSICULE BILIAIRE. — A la surface, mais particulièrement dans les cryptes de Luschka, l'épithélium est bien conservé. A part les lymphocytes, on remarque dans la muqueuse des éosinophiles et des plasmacytes (col. de Unna-Pappenheim). La tunique fibreuse est un peu épaissie. Les couches externes de la paroi vésiculaire montrent des signes d'une inflammation ancienne. Trace de péri-cholécystite chronique.

PROSTATE. — Dans une partie de la glande, les lumières sont raréfiées et remplacées par un tissu fibreux assez dense avec des trainées de fibres musculaires lisses. Dans une autre partie, les lumières glandulaires sont arrondies ou sinueuses, tapissées de deux ou davantage de rangées cellulaires. Desquamation épithéliale assez abondante. Beaucoup de lumières remplies par des masses hyalines, contenant des corpuscules amylicés. Le stroma, riche en vaisseaux hyperémiés avec leucocytose accusée. Dans le stroma de nombreuses cellules ovalaires ou arrondies, porteuses d'un pigment brunâtre, non ferrugineux.

VÉSICULES SÉMINALES. — Les cellules épithéliales riches en pigment (lipofuscine).

TESTICULES. — L'épithélium spermatogénétique avec les couches caractéristiques est bien conservé dans tous les canalicules. Les mitoses y sont fréquentes. Cellules interstitielles parfois isolées et très volumineuses, souvent groupées en amas. Elles sont chargées d'un pigment brun. Celui-ci se rencontre également dans quelques cellules du stroma.

ESTOMAC. — Epaissement de la muqueuse. Le stroma de celle-ci est hyperémié et infiltré de lymphocytes en amas et de plasmacytes rares. Pas de pigment.

GLANDES SALIVAIRES. — Pas de pigment ferrugineux. *Hypophyse pinéale, plexus choroïdes, substance cérébrale et moelle épinière* sans particularités.

OBSERVATIONS CIX et C

(DURANTE)

I. LIGATURE DE L'ARTÈRE SPLÉNIQUE. — B. Paola, 20 ans.

Pubère. Mère atteinte depuis longtemps d'ictère hémolytique avec cœur déficient. A mené à bien 6 grossesses. De ces enfants, deux sont morts jeunes. Des 4 autres, 3 présentèrent des signes d'ictère par hémol. Le père est mort à 40 ans, de paralysie générale. Cette malade a toujours été jaune, depuis sa naissance avec des rémissions et des exacerbations variées.

A 15 ans, pleurésie séreuse gauche. A 19 ans, une typhoïde sans complications. Jamais de décoloration des matières. Ces derniers mois, la teinte des conjonctives et de la peau s'est accentuée. En outre, la sensation de pesanteur qu'elle ressentait dans la région splénique fait place à des douleurs transfixiantes, qui surviennent à l'occasion des flexions du tronc et qui s'exagèrent après une course ou une longue marche. Depuis vingt jours, elle garde le lit à cause d'une asthénie profonde.

Examen objectif : Jeune fille de constitution normale avec pannicule adipeux normal. Conjonctiv. et peau subictériques. Territoires lymphatiques intacts. Langue propre pâle humide. Température : 36°8. Pouls : 75. Respirations : 19. *Appareil respiratoire* : Pachypleurite gauche. *Appareil circulatoire* : RAS.

Abdomen : volume, forme et consistance normales. Le foie déborde de deux doigts le rebord des fausses côtes avec son bord supérieure au quatrième espace intercostal. La rate est palpable, lisse et indolore, sous le rebord costal gauche, même dans l'inspiration normale. Son bord postérieur est dans le septième espace, sur la ligne axillaire postérieure.

Appareil génital : RAS.

Système nerveux : RAS.

Urines, présence d'urobiline et d'urobilinogène. Ni hémoglobine, ni bilirubine.

Sang : BW : nég. — Bilirubine : 7,8 0/00. — V.G. : 1,2. — R. G. : 0,58 minima. — Hb 55. Hémat. : 4.050.000. Leucocytes : 8.800. Neutr. 62 ; éos. : 3 ; bas. : 2 ; lymph. : 25, Grands monos : 6. Ainsomicrocytose évidente. Nombreux réticulocytes. Pas de corps de Von Jolly.

Intervention le 31-7-1930 : Anesthésie à l'éther. Laparotomie médiane sus ombilicale. Ouverture de l'arrière cavité des épiploons à travers une petite incision du ligament gastro colique. Bascule de l'estomac en haut, du colon en bas. Incision du feuillet postérieur de l'arrière-cavité. Découverte de la première partie de l'artère splénique sur le bord supérieur du pancréas. En abaissant légèrement le corps du pancréas, on découvre le deuxième segment de l'artère. La veine splénique est turgide. L'artère

paraît plus petite que normalement, la veine est plus grosse. Isolement de l'artère dans son tiers moyen. Ligature en deux points distants l'un de l'autre de 1 cm. La rate a approximativement 2 fois son volume normal. Elle n'a subi aucune modification de coloration ou de volume.

Ferméture des parois plan par plan.

Suites opératoires : élévation thermique à 39°5 le soir de l'intervention, avec sensation de froid. La courbe revint à la normale le cinquième jour après avoir pris une allure légèrement rémittente. Le quatrième jour, la malade ressentit de violentes douleurs de l'hypochondre gauche, qui durèrent deux jours. L'ictère conjonctival et cutané a considérablement augmenté le soir de l'intervention pour acquérir sa teinte la plus foncée en 4 jours et décroître ensuite progressivement. Le quinzième jour, il n'était plus appréciable qu'au niveau des conjonctives. L'opérée sort le 20-7-1930.

De sa sortie à aujourd'hui (1-11-1930), je l'ai examinée toutes les semaines. Voici les faits cliniques et hématologiques : l'ictère a disparu de la peau et persiste sur la conjonctive avec une intensité variable. Les muqueuses sont légèrement plus colorées.

La rate ne déborde plus le rebord costal, mais elle apparaît encore à la palpation, aux profondes inspirations. Sa limite supérieure est au huitième espace intercostal. Le dernier bilan hématologique reproduit le précédent et donne : Bilirubinémie 7,1 0/00. — V.G. : 0,80. — R. G. : minim. : 0,61. — Hb : 65. — Hémat. : 4.200.000. Leuco : 6.200. Neut. : 67 ; éos. : 2 ; baso : 2 ; lympho : 24 ; grds Monos : 3. Forme de passage : 2.

Anisomicrocytose peu évidente. Réticulocytes moins nombreux qu'avant l'opération. Quelques rares corps de Jolly. L'état général est meilleur ; l'opérée est retournée à ses occupations normales ; elle n'accuse plus aucune gêne de la région splénique, ni en mangeant des pâtes, ni après une course ou une longue marche.

H. SPLÉNECTOMIE. V. Irma, 22 ans. Pubère.

La mère qui semble avoir présenté tout le temps un ictère modéré a eu 8 grossesses à terme. De ces enfants, 3 moururent jeunes d'affections aiguës indéterminées. Qua-

tre autres sont en bonne santé. La dernière est notre malade. Le père est vivant et bien portant.

La malade n'a aucun antécédent digne d'être noté. La teinte ictérique semble être apparue d'une façon brutale à 7 ans. En même temps, le médecin découvrit une énorme tuméfaction de la rate, rate qui fut d'ailleurs toujours sujette à des variations de volume et de douleur. La tuméfaction a toujours persisté. Pendant 4 ans, la région splénique fut irradiée par des rayons Roentgen sans bénéfice appréciable. L'ictère conjonctivo-cutané subit ces exacerbations variées, mais spécialement en connexion avec des crises d'hémolyse fébrile, d'une durée d'un jour ou deux, qui survenaient depuis l'enfance, tous les 2 ou 3 mois. Les selles n'ont jamais été décolorées. Depuis quelques mois, la malade est obligée de garder le lit à cause d'une prostration intense et de l'impossibilité de marcher due à une tension douloureuse et à une sensation de pesanteur de la région splénique.

Examen : Jeune fille normalement constituée avec très peu de pannicule adipeux. Teinte jaunâtre intense des conjonctives et de la face.

Territoires lymphatiques intacts. Muqueuse de la langue pâle. Langue humide et propre. $O^{\circ} = 36, 36.5$. Pouls 80. Resp. 20.

Appareils respiratoires et cardiovasculaires : rien d'anormal.

Abdomen : volumineux, plus saillant dans le quadrant supérieur gauche. Pas d'ascite.

Foie : déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Bords lisses et mous. Limite supérieure quatrième espace intercost. sur ligne passant par le milieu de la clavicule.

Rate : hypertrophiée comme une sphère indolore, mobile avec les mouvements du diaphragme et les changements de position. Elle va du septième espace (ligne axillaire postérieure) à deux travers de doigts au-dessus de l'horizontale ombilicale.

Système nerveux : rien d'anormal.

Appareil génital : rien d'anormal.

Urines : densité 1.020 ; réaction acide, traces d'albumi-

ne, existence de substances réductrices ; urobiline ; urobilinogène ; urée 22,56 % ; chlorures 5,78 0/00. Pas de trace d'hémoglobine.

Sang : Bilirubine : 7,85 0/00. V. G. : 1,3. R. G. : min. : 0,60. Hb : 58. Hémat. : 3.450.000. G.B. : 9.650. Neutr. : 66. Eos. : 2 ; baso : 1 ; lympho : 29 ; Gds Monos et F. de passage 2.

Anisomicrocytose très nette. Nombreux réticulocytes. Pas d'hématies nucléées.

Intervention (2-8-1930). Anesthésie à l'éther.

Incision transverse sous-costale gauche. Libération de la rate qui est adhérente aux côlons, à l'estomac, à la voûte diaphragmatique.

Ligature du pédicule en plusieurs sutures. Ablation de l'organe.

Suture des parois plan par plan.

Drainage endopéritonéal.

Rate lisse, coloration ardoisée, ovoïde, de consistance augmentée (1 kg. 400) ; contenant 340 cc. de sang qui se coagulèrent rapidement en libérant leur sérum jaune.

Examen histologique : Fibro-adénie diffuse des cordons de la pulpe ; prolifération des éléments conjonctifs et endothéliaux. Atrophie des follicules lymphatiques. Dilatation des sinus veineux. Petite quantité de pigment noir. (Prof. A. Fabris).

Suites opératoires : Transfusion de 250 cc. dans l'heure qui suivit l'opération (donneur : frère de la malade, groupe II). Les premières urines recueillies présentèrent une hémoglobinurie intense qui alla en s'atténuant les jours suivants pour ne plus se manifester après le huitième jour.

Le second jour, élévation thermique à 38°5 avec broncho-pneumonie gauche qui guérit le douzième jour.

Le second jour également, l'ictère s'accrut et alla croissant pour disparaître complètement de la peau et des muqueuses le 25^e jour.

Examen du sang, le 15-9-1930 : Bilirubine : 6,25 0/00. V.G. : 0,78. R.G. : min. 0,62. Hb : 70 ; G.R. : 4.200.000. G.B. : 10.800 ; Neutr. : 62 ; Eos. : 3 ; Bas. : 1 ; Lympho : 26 ; Grands Monos et F. de passage : 8.

Anisomicrocytose diminuée. Rares réticulocytes. Globules rouges nucléés.

Ce bilan n'a pas depuis subi de changement appréciable.

Le quarantième jour au matin : élévation thermique à 39°5 ; léger ictère des conjonctives qui disparut en trois jours avec la fièvre.

Sort de l'hôpital le 18-10-1930 dans le meilleur état général avec des conjonctives « claires » des muqueuses rosées et une augmentation de poids de 10 kgs.

Ainsi, après ligature : amélioration immédiate et très nette mais non définitive : persistance de tous les signes d'hémolyse, surtout de l'hyperréticulocytose et de l'hyperbilirubinémie.

Après splénectomie : amélioration progressive lente mais durable : on a l'impression que l'opération a supprimé le foyer *principal* de l'hémolyse.

OBSERVATION CI

(BENHAMOU)

L'observation suivante montre bien que cet ictère hémolytique constitutionnel appartient à la même famille que l'ictère hémolytique congénital et familial. Une jeune fille de 22 ans vient nous consulter parce que, depuis une dizaine d'années, elle présente une certaine pâleur tirant sur le jaune, plus accentuée à certaines périodes : tantôt elle est plus subictérique que pâle, tantôt elle est plus pâle que subictérique ; cependant, les doigts sont toujours très colorés. Elle se fatigue facilement et ne peut jamais entreprendre un travail de longue haleine. De temps à autre, elle a des urines noires et ces crises d'hémoglobinurie, sans hématurie, ne sont en rapport ni avec le froid ni avec l'effort musculaire, ni avec l'absorption de quinine. Ayant

habité une région suspecte de paludisme, elle n'a jamais eu d'accès francs, elle n'a jamais eu d'hématozoaires dans le sang et la réaction de Henry est franchement négative. D'ailleurs, un traitement quinique, institué souvent à titre d'épreuve, n'a jamais eu d'action sur la marche des événements. Mise en observation, nous constatons que sa rate est à peine volumineuse, surtout perceptible lorsque la malade est en période de subictère ou de crise hémoglobinurique. Dans les périodes intermédiaires, seul l'examen radiographique montre une rate légèrement augmentée de volume et que l'injection d'adrénaline fait contracter comme une rate normale, en même temps que se produisent une chasse globulaire et une chasse plaquetto-sique. En un mot, la fonction-réservoir de la rate est intacte. Les urines sont colorées et contiennent, en dehors des périodes d'hémoglobinurie, une forte quantité d'urobiline qui diminue un peu dans les périodes de calme. Une albuminurie élevée de 10 à 12 grammes, avec quelques cylindres, apparaît et subsiste vingt-quatre ou quarante-huit heures après la crise hémoglobinurique. L'examen du sang montre d'abord qu'il se laque presque immédiatement. Seule la récolte du sang sur oxalate permet d'étudier les qualités du plasma et permet le dosage de la bilirubinémie qui donne des chiffres variant entre 8 et 10 unités Van den Bergh, seulement par la méthode indirecte. Le pourcentage des réticulocytes est extrêmement élevé, variant en moyenne de 10 à 20 %. Lorsqu'on pratique une épreuve de réticulocytose adrénalinique, on met en évidence l'importance des réactions de la moelle osseuse. Le chiffre de 10 % est doublé en quelques minutes, montrant que les réserves en hématies granuleuses sont considérables. Nous notons aussi une anémie marquée : 2.000.000 de globules rouges environ au cours de certaines crises hémoglobinuriques, avec de l'anisocytose, de la poikilocytose, de la polychromatophilie. A aucun moment, nous ne trouvons de symptômes d'insuffisance hépatique ; l'épreuve d'hépat-réaction à l'adrénaline est franchement positive. Ici, l'expérience thérapeutique montra avec évidence qu'il s'agissait bien d'un syndrome splénique, bien que les variations de la rate, de volume modéré, nous aient d'abord donné l'impression qu'il s'agissait d'un syndrome splénique secondaire. La mesure de la résistance globu-

laire avait permis de déceler une fragilité modérée par le procédé de Brulé. L'augmentation quasi-immédiate de la résistance globulaire après la splénectomie, fit preuve que l'ictère était bien d'origine splénique. Pouvait-on parler d'ictère hémolytique acquis ? Nous ne le croyons pas et, bien qu'il n'y eut ni antécédent familial, ni antécédent héréditaire, comme nous avons pu nous en rendre compte par une enquête complète, l'âge auquel ont commencé les premiers symptômes d'ictère et la persistance des signes d'hémolyse en périodes de santé apparente, nous permettent de considérer ce cas comme un ictère hémolytique constitutionnel.

La malade qui fait l'objet de cette observation a subi d'abord la ligature de la splénique puis, cette fois avec plein succès, la splénectomie. (Cf. Chap. VII.)

Bibliographie

A

- ALESSANDRI. — Deux cas d'Ictère hémolytique traités par la ligature de l'artère splénique. Congrès de Chirurgie. Oct. 1932.
- ASKANZY, HENKE-LUBARSCH. — Handbuch d. Spez. Path. und Histologie. I. 1, 2.
Le Sang, t. IV, N° 1, 1930.
- ASKANAZY et BAMATTEF. — Centralbl. f. Allgem. Path. und Path. Anat., 1928, t. 43, n° 8.
- AUBERTIN CH. — Le diagnostic des anémies spléniques. *Presse Médicale*, 30 Juin 1925.
- AUBERTIN CH. et LEON-KINDBERGH M. — Pathologie de la Rate. *Nouveau Traité de Médecine*, t. IX, Masson, 1927.

B

- BAMATTER F. — Recherches anatomo-cliniques sur l'Ictère hémolytique constitutionnel familial. *Le Sang*, n° 1, 1932, 6^e année.
- BANTI G. — Splénomégalie hémolytique anhémo-poïétique : le rôle de la rate dans l'hémolyse. *La Semaine Médicale*, 2 juillet 1913, p. 313.
- BARCROFT I. — Some recent works on the functions of the spleen. *The Lancet*, t. CCX, n° 5.350, 13 mars 1926, p. 544.
— Altérations in the volume of the normal spleen and their significance. *The Amer. Journal of Med. Sciences*. Janvier 1930, pp. 1 à 10.

- BECKMANN T. & JADERHÖLM B. — Contribution à l'étude de l'Ictère hémolytique familial en Suède. *Acta Chir. Scand.*, vol. LXI, fasc. IV, 3-3-1932, p. 353.
- BENECH et SABRASES. — Ictère hémolytique chronique avec splénomégalie. *Gaz. hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, 30 oct. 1909.
- BENHAMOU E. — Exploration fonctionnelle de la rate. Diagnostic et Traitement des syndromes spléniques. Masson, Paris 1933.
- Les frontières de l'Ictère hémolytique constitutionnel. *Algérie Médicale*, août 1933.
- Le Diagnostic des Ictères hémolytiques. *Paris Médical*, 5 août 1933, pp. 126 à 132.
- BENHAMOU, JUDE et MARCHIONI. — L'épreuve de spléno-contraction à l'adrénaline dans les splénomégalias. *Annales de Médecine*, mars 1929, pp. 275-286.
- La splénocontraction à l'adrénaline chez l'homme normal et chez l'homme splénectomisé. *C.R. Soc. Biol.*, t. C, 16-2-1929, p. 458.
- BENHAMOU E. et NOUCHY A. — Hématies granulo-filamenteuses et splénectomie. *C. R. Soc. Biol.* t. CVII, 21-6-1931, p. 1436.
- Hématies granulo-filamenteuses et adrénaline, *ibid.*, t. CVII, 21-5-1931, p. 827.
- A propos de trois cas d'Ictère hémolytique paludéen, *Soc. de Path. Exotique*, 8 mars 1933.
- BENJAMIN et SLUKA. — *Berlin. Klin. Wochschr.* 1907, p. 791.
- BERGH (HYJMANS VAN DEN). — Ictères hémolytiques avec crises hémoglobinuriques. *Revue de Médecine* 1911, pp. 63-69.
- BETTMANN. — *Münch. Med. Woch.*, 5 juin 1909.
- BEURMANN (DE), BITH et CAIN. — Un cas d'Ictère hémolytique syphilitique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 déc. 1910.
- BINET L. — La rate, organe réservoir. Masson, Paris, 1931.
- La rate, organe régulateur de la teneur du sang circulant en globules rouges. *La Presse Médicale*, 13 nov. 1926, p. 1425.

C

- CECONI. — *Giornale. Academ. Med. Turin*, 1914, vol. 40.
- CHALIER. — Thèse Médecine, Lyon, 1909.
- CHAUFFARD. — Rapports de certaines anémies spléniques avec Ictère hémolytique congénital. Soc. Méd. Hôp. Paris, 19-2-1902.
- Ictère congénital guéri par la splénectomie. *Journal de Méd. et de Chir. Pratiq.* Tome XLV, 1924, pp. 125-132.
- CHAUFFARD et FIESSINGER. — Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires, Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 nov. 1907.
- CHAUFFARD et TROISIER. — Deux cas d'Ictère hémolytique. *Soc. Méd.*, 30 oct. 1908, p. 411.
- CHEVALLIER P. — La rate et l'hématie. *Journal Méd. Français*, 1920.
- CHRISTELLER. — *Centralbl. f. Allg. Path. u. Path. Anal.*, t. 33, p. 289.
- CHRISTELLER et PUSKEPPELIUS. — *Virchow' Archiv.* t. 250.
- CLAUS et KALBERLAH. — *Berlin Klin. Wochschr.*, 1906, p. 1.471.
- Congrès Français de Médecine, 11-15 oct. 1927.
- COSTANTINI H. — Indications de la splénectomie. XIX^e Congrès Français de Médecine, 1927.

D

- DAWSON OF PENN (LORD). — The Hume Lectures about Haemolytic Icterus. *The British Medical Journ.*, London, N° 3.673, 30 mai 1931 et 6 juin 1931.
- DEBRE R., LAMY M. et BAUDRY. — Sur une famille de sujets atteints d'Ictère hémolytique congénital. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, 3^e série, pp. 1.023-1.033.
- DOLL. — Ictère hémolytique familial (anémie hémolytique familiale). *Mittel. u. d. Grenzgebieten der Medizin und Chirurg.*, t. XL, N° 1, 1927.

DURANTE L. — Risultati del trattamento dell'ittero emolitico colla ligatura dell'arteria splenica e colla splenectomia. *Minerva Médica*, 1931, 22, vol. 1, n° 13.

E

EPPINGER H. — Die Hepatolienalen Erkrankungen, Berlin, Springer 1920, pp. 162-242.

— Enzyklopedie d. Klin. Medizin., 1920.

ESCUADERO et VARELA. — Valor de la biopsia de la medula — Esado de la medula ossea en la ictericia emolitica antes y despues la esplenectomia. *Ibid.*, pages janvier.

— Essado dela medula ossea en la ictericia emolitica antes y dispues la esplenectomia. *Ibid.*, pages 1.011-1.019.

F

FALTIN. — Finska läkarsällskapets Handlingar, Bd. 53, 1911.

FIESSINGER et ABRAMI. — Les hématies à granulations. *Revue de Médecine*, 10 janvier 1909.

FLORENTIN. — Recherches expérimentales sur la Bili-génie normale et pathologique. Th. Nancy, 1925.

FRENKELL G. et NEKLUDOW. V.-N. — Etude expérimentale de la fonction hymolytique de la rate. *Pflüger's Archivs*, 1928, p. 356.

FREY. — Ueber die Blüktörperchenzestorende Tätigkeit der Milz. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.* 133, 22, 1920.

FREYMANN. — Klin. Woch., 1922, n° 45.

FRUGONI. — Splenomegalia emolitica con emogenia e infantilismo tipo Lorain. *Min. Med.*, 7 avril 1930, page 573.

— Des gastrorragies au cours de la splénomégalie thrombo-phlébitique. *Presse Méd.*, 9 jan. 1929.

G

GAMNA. — Splenogranulomatose siderotica. — *Haematologica*, 1923.

Le Sang, 1927, pp. 610-633.

Presse Médic., 1928, n° 23, p. 357.

Minerva Medica, 1925, n° 24.

GANDY. — Cirrhose porto-biliaire. Splénomégalie avec lésions particulières. *Soc. Anat.*, 15 décembre 1905.

GANNISLEN. — Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution, *Klin. Woch.*, n° 20, 14 mai 1927, p. 929.

Deutsch. Archiv. f. Klin. Med., Bd, 140, h. 4, Bd. 146, h. 1.

GAUCHER et GIROUX. — Note préliminaires sur l'Ictère hémolytique syphilitique. *Annales des maladies vénériennes*, juil. 1909 et avril 1911.

GIERKE. — *Ziegler's Beitr.* Vol. VII, suppl. 1905.

GOINARD P. — Splénomégalies algériennes. Paris, Arnette, 1927.

GREPPI E. — *Minerva Med.*, 7 juillet 1928, n° 27 : Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli.

Le Sang, An. III, 1929, n° 1.

GUIZZETTI. — *Ziegler's Beitr.* 1912, Bd. 52.

H

HAYEM G. — Leçons sur les maladies du sang. Masson, édit., 1900. De l'ictère infectieux chronique splénomégalique, 29° et 30° leçons.

HUBER J. — Syphilis et Ictères par hémolyse. Th. Paris, 1914.

HEILMANN P. — Beitr. zur Path. des Kong. Haemolyt. Ikterus. *Beitr. z. Pathol. anat.* (Iena), 1924-1925, LXXIII, pp. 493-501.

HELLSTROM N. — Forhandlingar vid Nordisk Kirurgisk förening, 1916.

HERZENBERG H. — *Virchow's Arch.* CCXXXIX, p. 145.

I

INTROZZI. — La puntura della milza nella anemia pernicioosa progressiva e suo valore diagnostico. *Haematologica* 1929. Vol. X, fasc. 5.

K

KADRNKA SILVJE. — Deux cas d'ictère hémolytique au cours de la fièvre typhoïde. Th. Genève, 928.

KAZNELSON. — Wiener Archivs f. Innere Med., 1923.

KRANNHALS (VON). — Ueber kongenitalen Ikterus mit chronischen Milztumor. *Deutsch Arch. f. Klin. Med.* 1904, t. I, p. 596.

KRUMBHAAR E.-B. — Functions of the spleen. *Physiological Reviews*, vol. VI, janv. 1926.

L

LAPICQUE et VAST. — Action de la toluyène-diamine sur les globules rouges. *S. Biol.*, 13 mai 1889, p. 368

LAUR C.-M. — Thèse Paris, 1932. La Réticulocytose à l'état normal et pathologie.

LECENE et DENIKER. — Remarques sur certaines indications et sur la technique de la splénectomie. *Journal de Chirurgie*, mars 1924, pp. 225-248.

LEPEHNE G. — *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.* Bd 135. *Ziegler's Beitrage*, 1918.

LUBARSCH O. — Henke. Lubarsch Handbuch des spez. Path. Anat. u. Histol.

LUCCI et MUCCI. — Contributo allo studio dell'ittero emo-

litico costituzionale. Ereditarietà e splenectomia. *Minerva Medica*, 14 juillet 1930.

M

MAC NÉE. — Les fonctions de la rate. *The Lancet*, 1931, numéros 9, 10 et 12.

MANN, BOLLMANN et MAGATH. — *Am. Journ. of Physiol.*, juillet 1924.

MARCHIAFAVA. — Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. *Il Policlinico. Sez. Prat.* 1929, n° 3.

— Ictère chronique hémolytique. *Acad. de méd. de Rome*, 20 déc. 1908.

MAYO. — The mortality and end results of splenectomy. *Am. Journal of Med. Sciences.* Mars 1926, p. 73. *Arch. Ital. di Chirurg.* XVIII, 1927.

Haemolytic Icterus. *Minnesota Med.*, mars 1931, pp. 138-140.

MEULENGRACHT E. — Den kroniske heredit. haemolytik. Ikterus diss. Köbenhavn, 1918.

MICHEL. — Ittero emolitico splenomegalico, *Revista critica di clinica medica*, 11 sept. 1909, n° 37, p. 595. *Le Sang*, An. IV, n° 1, p. 54.

Indicaz. di operabilità nelle varie forme di splenomegalia. XXX^e Congrès de Médecine interne de Milan, 1924.

MICHEL et DOMINICI. — Recherches sur les formes ictériques de l'ictère hémolytique. *Minerva Medica*, numéro 28, 14 juillet 1932.

MIEREMET. — *Zentralbl. f. path.*, 1919, vol. XXX, p. 403.

MINKOWSKI. — Ueber eine hereditäre unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie. Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection. *Verhandlungen des Congresses für Innere Medizin.*, 8^e Congrès, Wiesbaden 1900, p. 316.

MUSANTE E. — Splenomegalia emolitica primitiva con anemia perniciosiforme e splenomegalia emolitica primitiva e sintomatica. *Minerva Medica*, 4 janv. 1932, p. 51.

N

- NAEGELI O. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostic. Spring, édit. Berlin, 1923.
Lehb. d. Blutkr., 1931.
- NAUNYN. — Mittl. aus d. Gernzgeb. Chir. u. Med. t. 31.
- NEUBURGER. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique. *Med. Klin.*, t. XXII, n° 38, 1926, pp. 247-252.
- NICOD. — *Schweiz. Med. Woch.*, 1924, t. 8.
- NICOLAS, GATE, MASSIA et PILLON. — Ictère hémolytique d'origine syphilitique. Soc. Med. Hôp. Lyon, 31 mars 1914.

O

- OETTINGER. — Sur un cas d'ictère d'origine hémolytique non congénital. Etude des lésions anatomiques. Soc. Méd. Hôp., Paris, 16 oct. 1908, p. 391.

P

- PASCHKIS. — Sur l'ictère hémolytique. *Wiener Klin. Woch.*, t. XLIII, n° 6, 6 fév. 1930, p. 166.
- PEL. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1912, Bd. 106.
- PICK. — Ueber hereditären Ikterus. *Wiener Klin. Woch.*, 1903, n° 17, p. 493.
- PLONSKIER M. — *Virchow's Archivs*. H. 3, Bd. 277.

R

- RAMOND L. — *Presse Méd.*, 19 déc. 1931.
- ROQUE, CHALIER et NOVE-JOSSERAND. — Ictère hémolytique acquis secondaire à un cancer gastrique. Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 juillet 1909.
- ROTH O. — Recurrence of haemolytic seizures in case treated by splenectomy. *Folia Haemat.*, nov. 1927, p. 1, t. 35.
Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1912, p. 172.

ROSENBERG. — Schwierigkeiten der klinischen und anatomischen. Diagnose des hämolitschen Ikterus
Zeitschrift. f. Path. bd. 34, h. 2, p. 288, 1926.

SABRAZES, — *Folia Haematologica*, t. IX, H. I.

SACQUEPEE. — Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. *Soc. Med. Hôp.*, 23 oct. 1907, p. 361.

— Ictère grave streptococcique. Formule sanguine des ictères hémolytiques acquis avec réaction granuleuse retardée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 janv. 1909, p. 164.

SANTUCCI. — Anémie pernicieuse splénomégaly, type Pende. *Minerva Medica*, 1932, pp. 42-50.

SANTY P. — Rapport au Congrès de Chirurgie de Paris en 1932.

SCHITTENHELM. — Handbuch d. Krankh. d. Blutes u. Blutbildend. organe Springer, Berlin, bd. 11, 1925.

SCHLAGENHAUFER. — Ueber meist familiäre vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien. *Virchow's Archiv. f. Path. anat.*, 1907, p. 125.

SJOVALL et IVARSSON. — Finska Iäkarrssällskapets handlingar 71, 1929.

STEJSKAL (RITTER VON). — Ueber hämolytischen Ikterus and über das Auftreten hämolytischen Vorgänge bei diesem und bei perniziöser Anämie. *Wiener Klin. Woch.*, 13 mai 1909, p. 66, n° 19.

STERNBERG. — *Virch. Archiv.* 275, 1930, p. 50.

STIEFFEL. — Contribution à l'étude des hémoglobinuries. Parenté de l'hémoglobinurie a frigore avec les hémoglobinuries symptomatiques et avec les syndromes d'hémolyse chronique. Th. Paris, 1928.

TAKANA. — Ziegl. Beitr., vol. LIII, p. 336, 1912.

TROELL A. — Hygiea Bd. 80, p. 479 ; 1918 ; Bd 88, p. 116, 1926 ; Bd. 91, p. 1, 1929.

Lyon Chirurg. t. 23, 2, 1926.

TROISIER. — *C. R. Soc. Biol.* 27 mai 1911.

— Ictère et urobilinémie hémolytiq. au cours de la pneumonie. *C. R. Soc. Biol.*, 3 juillet 1909.

V

- VAQUEZ et AUBERTIN. — Sur l'anatomie pathologique de l'Ictère hémolytique. *Arch. Malad. Cœur et vaisseaux*, 1908, 11, 609.
- VAQUEZ et GIROUX. — Ictère chronique acholurique av. splénomégalie. Ses relations avec l'anémie hémolytique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 nov. 1907, n° 31, page 1.184.
- VAST. — Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges. Contribution à l'étude de l'hématolyse. Th. Paris, 1889.

W

- WARTHIN. — Transact. of the Chicago Path. Soc. 1903, 5.
- WEIDENREICH. — *Arch. f. Mikr. Anatomie*, 1904, 65.
- WEIL (P.-E.). et GREGOIRE. — Indications opératoires dans les splénomégalies primitives, 27 juillet 1927.
- WEINERT A. — Brun's Beiträge, Bd 130, h. 3, 1924.
- WHIPPLE et HOPPER. — *Journal of Exp. Med.*, 1913, XVII.
- WIDAL et ABRAMI. — Types divers d'Ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. Recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées. *Soc. M. Hôp.*, 8 nov. 1907, n° 31, p. 1.127.
- WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Diversité de types d'hématies granuleuses. Procédés de coloration. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1908, t. I, p. 496.
- Différenciation de plusieurs types d'Ictères hémolytique par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse Médicale*, 1907, 9 oct. n° 81, p. 641.
- Agglutination des hématies dans l'Ictère hémolytique acquis. *C.R. Soc. Biol.* 1908, p. 155, t. I.
- Les Ictères d'origine hémolytique. *Arc. Mal. Cœur et Vaisseaux et du sang*, avril 1908, n° 4, p. 193.
- WIDAL, LEMIERRE, ABRAMI et L. KINDBERG. — Ictère grave hémolytique dû au B. ePrfringens. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nov. 1911.

WIDAL et JOLTRAIN. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 nov. 1908.

WIDAL, DE GENNES et LAUDAT. — Etude clinique et phyno-pathologique d'un cas d'Ictère hémolytique traité par la splénectomie. *Presse Méd.*, n° 32, 20 avril 1929, p. 513.

WIDAL et PHILIBERT. — La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. *Gazette des Hôp.*, sept. 1907, n° 107, p. 1.275.

WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Rétrocession des signes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 9 juillet 1909, p. 73, t. II.

Vu :

Le Président de Thèse,

M. RAYNAUD.

Vu :

Le Doyen.

E LEBLANC.

Vu et Permis d'Imprimer,

Alger, le 6 Juin 1934,

Le Recteur :

G. HARDY.

